

Agentes biológicos en el tratamiento de psoriasis

Biologic agents and the treatment of psoriasis

Alejandra Villarreal Martínez,¹ Minerva Gómez Flores,² Jorge Ocampo Candiani³

¹ Residente de cuarto año del Servicio de Dermatología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" (SSA), Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Monterrey, Nuevo León.

² Jefa de Enseñanza de Posgrado del Servicio de Dermatología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" (SSA).

³ Jefe del Servicio de Dermatología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" (SSA).

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad genética, inmunológica, mult sistémica, inflamatoria y crónica que se caracteriza por la presencia de placas eritemato-escamosas. Se estima que afecta a 2% de la población mundial. Existen diferentes opciones terapéuticas, y lo recomendable es iniciar con los agentes que producen menos efectos secundarios. El entendimiento de las bases inmunológicas de la psoriasis ha abierto las puertas al diseño y uso de nuevos agentes terapéuticos. Los nuevos agentes biológicos proporcionan modalidades terapéuticas selectivas que pueden minimizar los efectos colaterales. Los agentes biológicos son proteínas que pueden ser extraídas de tejido animal o producidas por tecnología de ADN recombinante y que tienen actividad terapéutica. Se unen a antígenos específicos o a citocinas, inactivándolos y de esta manera previenen o reducen las manifestaciones de la psoriasis. Existen tres distintas clases de agentes biológicos: anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión y citocinas recombinantes. Actualmente los que se encuentran aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de psoriasis en placa son: alefacept, etanercept, infliximab, adalimumab y ustekinumab. En la actualidad se están llevando a cabo ensayos clínicos para valorar la seguridad y eficacia de otros agentes, tales como el secukinumab y el briakinumab.

A continuación se mencionan los mecanismos de acción, las indicaciones, las contraindicaciones, dosis y eficacia de cada uno de los agentes biológicos utilizados en el tratamiento de psoriasis en placa de moderada a severa.

PALABRAS CLAVE: psoriasis, terapéutica, agentes biológicos.

ABSTRACT

Psoriasis is considered as a genetic, immunologic, inflammatory and chronic disease. It is characterized by the presence of erythematous, scaly plaques. It affects approximately 2% of the population. There are different therapeutic approaches and it is recommended to start with drugs that produce less side effects. The understanding of the immunologic basis of the disease has enabled the design of novel therapeutic agents. The new biologic agents provide selective therapeutic modalities that can minimize side effects. These agents are proteins that can be extracted from animal tissue or produced by recombinant DNA technology and possess pharmacologic activity. They bind to specific antigens or cytokines preventing or reducing psoriasis manifestations. There are 3 different classes of biologic agents: monoclonal antibodies, fusion proteins and recombinant cytokines. Five of these agents are currently approved by the FDA for their use in psoriasis: alefacept, etanercept, infliximab, adalimumab and ustekinumab. Clinical trials to study the security and efficacy of other agents such as secukinumab and briakinumab are being carried out.

In this article we review the mechanisms of action, indications, contraindications, doses and efficacy of every biologic agent used in the treatment of moderate to severe psoriasis.

KEYWORDS: Psoriasis, therapy, biologic agents.

CORRESPONDENCIA

Dra. Alejandra Villarreal Martínez ■ dravillarrealmtz@yahoo.com.mx

Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" (SSA), Av. Madero y Gonzalitos s/n, col. Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León, México. Tel. 01 (81) 8348-0383.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad genética, inmunológica, multisistémica, inflamatoria y crónica, que puede ser alterada por factores ambientales y que se caracteriza por la presencia de placas eritemato-escamosas, hoy artritis en 5 a 30% de los casos y alta prevalencia de síndrome metabólico. Es la enfermedad inflamatoria mediada por células T más prevalente en los seres humanos. Se estima que afecta a 2% de la población mundial.¹ Es una de las 20 dermatosis más frecuentes de la consulta dermatológica en México, no es selectivo del sexo femenino o masculino, y se presenta con mayor frecuencia entre la segunda y cuarta décadas de la vida.² De acuerdo con su presentación clínica se clasifica en: placa, guttata, pustulosa, eritrodérmica e invertida.³ Las uñas se ven afectadas en 30 a 40% de los casos.

En cuanto a la severidad, se considera psoriasis leve si involucra 2% de la superficie corporal, moderada cuando afecta de 3 a 10% de la superficie y severa cuando abarca más de 10%. Afortunadamente, entre 75 a 80% de las personas que la padecen tiene la forma leve.

Es uno de los padecimientos que tienen mayor impacto en la calidad de vida de quienes la padecen, lo que ha sido demostrado ampliamente mediante diversos instrumentos, y en la actualidad se conceptualiza como una enfermedad inflamatoria sistémica, relacionándose con mayor riesgo cardiovascular.

El tratamiento depende de la severidad del cuadro clínico y su objetivo es obtener tan rápido como sea posible el control de la enfermedad y un mantenimiento a largo plazo. Los tratamientos tópicos son de utilidad en las formas leves, mientras que en los casos moderados a severos pueden utilizarse agentes sistémicos y la fototerapia.

Los agentes sistémicos se prescriben, además, para el manejo de los casos refractarios, y los tradicionales son el metotrexate, la ciclosporina y los retinoides. Los agentes biológicos representan una opción más reciente y su mecanismo de acción se basa en los mecanismos moleculares e inmunológicos de la psoriasis.

Genética

Se ha observado asociación familiar. Y en gemelos monigotos se presenta un riesgo 2,3 veces mayor que en los gemelos digigotos. El modo de herencia es complejo y en estudios de ligamiento se han identificado al menos 9 locis cromosómicos asociados a psoriasis, llamados locis de susceptibilidad a psoriasis 1-9. El PSORS 1 es el más importante y representa de 35 a 50% de los casos, el cual se localiza en el cromosoma 6 dentro del complejo mayor de histocompatibilidad.

Inmunopatología

Anteriormente se consideraba que la etiología primaria de psoriasis era una hiperproliferación de queratinocitos, asociada con una diferenciación anormal de la epidermis. En la actualidad se reconoce que dicha hiperplasia de la epidermis es el resultado de la activación del sistema inmune en ciertas áreas de la piel, mediada por linfocitos T CD8 y CD4 que se acumulan en la piel afectada y cuya presencia se ha demostrado desde los años 70. Evidencia acumulada desde entonces demuestra que en la psoriasis existe una serie de alteraciones en la regulación del sistema inmune, entre ellas, la existencia de mayor número de linfocitos y células mononucleares en las lesiones, la aparición de clones de células T a lo largo del tiempo, el papel funcional de las células T y citocinas inductoras, como el interferón α , en los modelos humanos de psoriasis y la efectividad terapéutica de los fármacos dirigidos hacia los mecanismos patogénicos.⁵

Los complejos del péptido antimicrobiano LL-37 y ADN incrementan y activan las células dendríticas en lesiones tempranas. Lo anterior explica el mecanismo por el cual el ADN del huésped se convierte en un estímulo proinflamatorio que rompe la tolerancia inmunológica en la psoriasis. Los queratinocitos producen péptidos antimicrobianos, como LL-37, β defensinas y S100A7 (psoriasina) y tienen un papel potencial en la respuesta inmune de la piel, pues son responsables de regular las citocinas derivadas de las células dendríticas y de las células T, incluyendo interferones, factor de necrosis tumoral (FNT) e IL-17 y, a su vez, inducen la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y FNT- α) y quimiocinas (CXCL8, CXCL10, CXCL20).

El transporte de las células T de la dermis hacia la epidermis, donde permanecen alojadas (*homing*) es un evento clave en el mantenimiento de la enfermedad, controlándose por la interacción de la $\alpha 1\beta 1$ integrina del linfocito T con el colágeno tipo IV en la membrana basal de la epidermis. El bloqueo de esta interacción inhibe el desarrollo de psoriasis en algunos modelos clínicos. Las células T en la psoriasis secretan predominantemente interferón- γ e IL-17. Recientemente se ha puesto interés en los linfocitos Th-17, ya que esta célula está especializada en la inmunovigilancia del epitelio y secreta IL-22, fuerte inductora de la proliferación de queratinocitos y la producción de péptidos antimicrobianos y quimiocinas. La reducción de las células Th-17 durante el tratamiento exitoso con agentes anti-FNT sugiere su participación en el desarrollo de la psoriasis.

La hipótesis de una red de citocinas en la psoriasis propone un grupo central de citocinas proinflamatorias,

incluyendo el FNT- α . Esta teoría ha sido validada con el éxito clínico de la terapia anti-FNT- α . Las citocinas que desempeñan el papel más importante son: interferones α , β , γ y FNT- α , otras que se consideran importantes incluyen IL-23, IL-17 e IL-22.

Durante la homeostasis, los estados proinflamatorios son balanceados por medio de mecanismos contrarreguladores. A pesar de que algunos estudios han indicado que el número de células T reguladoras no se encuentra alterado en la piel lesionada, parece existir un defecto en su actividad supresora. La IL-10, una importante citocina reguladora, está disminuida en la psoriasis.⁴

Agentes biológicos

El entendimiento de las bases inmunológicas de la psoriasis ha abierto las puertas al diseño y uso de nuevos agentes terapéuticos. El uso de los agentes biológicos en psoriasis está emergiendo como una de las áreas más excitantes en la medicina molecular. La necesidad de nuevas terapias es subrayada por el apremio de desarrollar estrategias de tratamiento a largo plazo. La mayoría de las modalidades de tratamiento existentes tienen efectos adversos considerables. Por lo que se recomienda que se reciban por un máximo de uno a dos años, minimizando la toxicidad acumulada de cada agente, así los pacientes tolerarán mejor la terapia a largo plazo. Los nuevos agentes biológicos proporcionan modalidades terapéuticas selectivas que pueden minimizar los efectos colaterales.⁴

Los agentes biológicos son proteínas que pueden ser extraídas de tejido animal o producidas por tecnología de ADN recombinante, que tienen actividad terapéutica. Se unen a antígenos específicos o a citocinas, haciéndolos disfuncionales, y de esta manera previenen o reducen las manifestaciones de la psoriasis.⁶

Existen tres distintas clases de agentes biológicos: anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión y citocinas recombinantes.⁷

Los anticuerpos pueden ser clasificados en quiméricos, cuando el anticuerpo está compuesto de secuencias humanas y murinas, humanizado cuando se reemplazan aminoácidos humanos individuales con secuencias murinas específicas y en secuencias humanas en su totalidad de origen humano. Las proteínas de fusión comprenden dominios de receptor humano, el cual se une con la porción constante de la IgG y de esta manera permite su solubilidad en el plasma.⁷

Se ha desarrollado una nomenclatura específica para los nombres genéricos de los agentes biológicos: los que son quiméricos tienen el sufijo -ximab; los anticuerpos monoclonales humanizados tienen el sufijo -zumab, y

los anticuerpos monoclonales humanos tienen el sufijo -umab. Las proteínas de fusión tienen el sufijo -cept (cuadro 1). Se dividen en cuatro grupos, según la estrategia que emplean (cuadro 2).⁷

Hasta la fecha, la FDA ha aprobado seis agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis. Sin embargo, actualmente sólo se utilizan cinco de éstos, ya que el efalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, fue retirado del mercado. En México se utilizan el infliximab, el etanercept, adalimumab, y recientemente el ustekinumab.⁸

Una limitante importante para el uso de fármacos biológicos es su alto costo. Un año de tratamiento puede costar entre 16 000 y 30 000 dólares por paciente.⁶ El mecanismo de acción, indicaciones, contraindicaciones, dosis y eficacia de cada uno de los agentes biológicos aprobados para su uso en psoriasis se mencionan a continuación.

Alefacept

Fue el primer agente biológico desarrollado para una enfermedad dermatológica. Es una proteína dimérica de fusión formada por dos fragmentos proteicos unidos: un dominio extracelular de LFA-3 (antígeno de función leucocitaria) y la porción Fc de la IgG.⁶

En condiciones normales, la molécula LFA-3 se expresa en la superficie de las células presentadoras de antígeno e interactúa con el CD2, lo que induce una señal coestimuladora para los linfocitos T de memoria. El alefacept se une al CD2 de los linfocitos T de memoria efectores,

Cuadro 1

AGENTE BIOLÓGICO	SUFJO
Ac químéricos	ximab
Ac humanizados	zumab
Ac humanos	umab
Proteínas de fusión	cept

Cuadro 2

ESTRATEGIA	AGENTE BIOLÓGICO
Disminución de células T patógenas	Alefacept, denileukin diftitox
Inhibición de activación y migración de células T	Efalizumab, galiximab, daclizumab, siplizumab
Inmunomodulación	Ilodecakin, oprelvekin
Bloqueo de la actividad de citocinas inflamatorias	Etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab, briakinumab, secukinumab

inhibiendo la interacción LFA-3/CD2, bloqueando la activación y reduciendo el número de linfocitos T.⁶

Adicionalmente, el fragmento IgG interacciona con los receptores Fc_YRIII presentes en células NK, las cuales inducen la apoptosis de los linfocitos T memoria circulantes.⁷

Está aprobado para su uso en casos de psoriasis en placa de moderada a severa en adultos. Se recomienda una dosis semanal de 15 mg, por vía intramuscular (IM), durante 12 semanas.¹ Pueden administrarse cursos repetidos de tratamiento con un intervalo mínimo de 24 semanas entre cada uno.¹ Mientras que su inicio de acción es lento, un beneficio mayor del alefacept es su potencial para lograr una remisión a largo plazo.⁷

Se ha observado que 21% de los pacientes logra un PASI-75 a la decimosegunda semana de tratamiento.⁶

Se recomienda una medición basal de linfocitos CD4.^{1,5,6} La dosis debe mantenerse si existe un conteo de CD4 menor a 250 cel/ml, y descontinuarse si persiste por debajo de esta cifra durante cuatro semanas consecutivas.^{1,7}

Su uso está contraindicado en casos de infección por VIH o de hipersensibilidad al fármaco o a alguno de sus componentes.^{1,6}

Efalizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al CD11a, la unidad α del LFA-1, bloqueando la interacción de éste con el ICAM-1. Al bloquearse la interacción LFA1-ICAM-1 se alteran la activación, diapedesis y la reactivación en la dermis y epidermis. El LFA-1 se expresa en todos los leucocitos.¹

Anteriormente fue indicado en casos de psoriasis de moderada a severa. Actualmente se retiró del mercado pues se encontró una asociación con su uso y un incremento en el riesgo de leucoencefalopatía focal progresiva, una enfermedad rara y usualmente mortal del sistema nervioso central.⁹

Etanercept

Es una proteína dimérica de fusión, formada por la porción de unión al ligando del receptor de FNT unida a la porción Fc de la IgG. Se une al FNT- α soluble y al que se encuentra unido en membranas.¹

Está aprobado para su uso en casos de psoriasis de moderada a severa en adultos.^{1,6}

El etanercept es una terapia supresora, por lo que se administra de manera continua en forma de inyección subcutánea (SC). La dosis inicial recomendada es de 50 mg, por vía SC, dos veces por semana, durante 12 semanas, seguido de una dosis de mantenimiento de 50 mg SC por

semana.^{1,6,7} El 49% de los pacientes alcanzan un PASI-75 en la duodécima semana.^{1,6}

Un problema importante es la pérdida de eficacia a lo largo del tiempo, posiblemente relacionado con el desarrollo de anticuerpos.

Al igual que con el uso de otros inhibidores del FNT es necesario realizar, antes de iniciar el tratamiento, una prueba cutánea de PPD, además de una biometría hemática (BH), pruebas de funcionamiento hepático (PFH) y radiografía de tórax.^{1,6,7}

Está contraindicado en casos de sepsis o de hipersensibilidad al fármaco.^{1,6}

Adalimumab

Es un anticuerpo monoclonal humano recombinante específico para el FNT- α . Se une al FNT- α soluble y al que se encuentra unido en membranas. Se une al FNT- α en un complejo trimérico de tres moléculas de adalimumab y tres moléculas de FNT- α . De esta manera bloquea la interacción del FNT- α con los receptores de superficie p55 y p75.¹

Su uso está aprobado en casos de psoriasis y artritis psoriásica de moderada a severa en adultos.

Se inicia con una dosis de 80 mg, por vía SC la primera semana, 40 mg la segunda semana, seguido de 40 mg cada dos semanas. El 80% de los pacientes alcanza un PASI-75 a la decimosegunda semana.¹

En un pequeño porcentaje de pacientes se observa disminución de su eficacia con el uso continuo. Al igual que con el etanercept, deben realizarse pruebas antes de iniciar el tratamiento, tales como el PPD, BH y PFH.¹

Su uso está contraindicado en casos de hipersensibilidad al producto o a alguno de sus componentes.⁶

Infliximab

Anticuerpo monoclonal químérico que consiste en regiones variables de cadenas ligeras y pesadas murinas y una región constante de la IgG humana. Está diseñado para unirse al FNT- α soluble y al que se encuentra unido en membranas y de esta manera neutraliza sus efectos.^{1,7}

Está indicado en casos de psoriasis severa y artritis psoriásica de moderada a severa.

Se administra por vía intravenosa continua en dos a tres horas. La dosis inicial es de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, posteriormente se administra cada ocho semanas. La dosis y el intervalo de las infusiones pueden ser ajustadas según se requiera.¹

Aproximadamente 80% de los pacientes alcanzan un PASI-75 a la décima semana de tratamiento.^{1,6}

Antes de iniciar el tratamiento es necesario realizar las siguientes pruebas: PPD, BH y PFH.

Está contraindicado en casos de hipersensibilidad al medicamento o a alguno de sus componentes, y en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) de moderada a severa.

Ustekinumab

Es un anticuerpo monoclonal totalmente humano (IgG1), obtenido por tecnología de ADN recombinante, que se une con una elevada afinidad y especificidad a la subunidad p40 de las citocinas IL-12 e IL-23. Impide que estas citocinas se unan a su receptor (IL-12R β 1), expresado en la superficie de los linfocitos T CD4 y los linfocitos NK, con lo que inhibe la respuesta inmune mediada por IL-12 e IL-23.¹⁰⁻¹²

Fue aprobado recientemente (2009) por la FDA, para su uso en psoriasis en placa de moderada a severa.⁹ Tres estudios de 2316 pacientes demostraron que es seguro y efectivo.¹⁰⁻¹² Dependiendo de la dosis administrada, ya sea 45 o 90 mg, SC, puede alcanzarse un PASI-75 a la duodécima semana, de 67 y 76%, respectivamente.¹³ Un estudio demostró que la eficacia del ustekinumab es superior a la del etanercept en pacientes con psoriasis en placa de moderada a severa.¹⁴ En otro estudio, en el que se comparó con el adalimumab, no mostró diferencias significativas en eficacia y seguridad.¹⁵

El perfil de reacciones adversas es generalmente favorable, con pocos eventos significativos reportados, especialmente al ser comparado con otros agentes biológicos que actualmente se encuentran en uso.¹³

Briakinumab (ABT-874)

Es un anticuerpo monoclonal completamente humano que también está dirigido a la subunidad p40 de las interleucinas IL-12/IL-23. En 2009 fue aceptado el término briakinumab para ABT-874.

En un estudio aleatorizado, placebo controlado, fase II, mostró eficacia en el tratamiento de psoriasis de moderada a severa y perfil de seguridad favorable.^{16,17} En este estudio se evaluaron cinco esquemas de tratamiento: 200 mg a la semana o, 100 mg cada dos semanas, durante 12 semanas, 200 mg por semana, durante cuatro semanas; 200 mg cada dos semanas, durante 12 semanas, y 200 mg por semana, durante 12 semanas. Todos los esquemas de tratamiento fueron superiores al placebo. El primero y el cuarto fueron los mejores esquemas, con 95% de los pacientes, alcanzando un PASI 75% a la decimosegunda semana.

Recientemente se completaron ensayos clínicos que evaluaron la seguridad y eficacia del briakinumab en pacientes con psoriasis. Estudios recientes en los que se ha

comparado con placebo y etanercept se ha demostrado que su eficacia es mayor.¹⁸⁻²¹

Secukinumab (AIN-457)

Es un anticuerpo monoclonal humano, IgG1, anti-IL-17, que neutraliza de manera selectiva a la IL-17A.²² En 2009 fue aceptado el nombre de secukinumab por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Se han realizado estudios en pacientes con psoriasis en placas, artritis reumatoide y uveítis. Se administraron dos dosis de secukinumab (de 3 a 10 mg/kg), separadas por una semana. Se observaron respuestas clínicas relevantes de magnitud variable en cada uno de los grupos. En un estudio fase II se está evaluando la efectividad de tres diferentes dosis, 25, 75 y 150 mg, administradas por vía subcutánea de manera mensual o una sola aplicación de 25 mg en pacientes con psoriasis en placa de moderada a severa.²² Estudios que se están llevando a cabo han mostrado resultados preliminares favorables.^{22,23}

Eficacia

La medida más útil en la medición del éxito de un fármaco biológico es el PASI-75 (Índice de psoriasis y gravedad). El PASI 75% es el porcentaje de pacientes que logran una mejoría del 75% en su índice de psoriasis y gravedad, comparado con el basal. El porcentaje de pacientes que alcanzaron el PASI-75 a la duodécima semana de tratamiento, con las dosis recomendadas de cada agente biológico en particular, se resumen en el cuadro 3. Tomando en cuenta como objetivo el PASI-75 y de acuerdo con los resultados de ensayos clínicos, doble-ciego y placebo controlados, el infliximab es el más efectivo (80% de los pacientes alcanza un PASI-75 a la décima semana), seguido del adalimumab (80% de los pacientes alcanza un PASI-75 a la decimosegunda semana), etanercept (49% de los pacientes alcanza

Cuadro 3

AGENTE BIOLÓGICO	DOSIS	PACIENTES PASI 75% EN LA DECIMOSEGUNDA SEMANA (%)
Alefacept	15 mg/sem, IM	21
Etanercept	50 mg 2/sem, SC, por 12 sem, seguido de 50 mg, SC, 1/sem	49
Ustekinumab	45 mg, SC 90 mg, SC	67 76
Adalimumab	40 mg, SC, 1/sem	80
Infliximab	5 mg/kg IV (tres infusiones)	84

un PASI-75 en la duodécima semana), efalizumab y alefacept (21% de los pacientes logra un PASI-75 a la duodécima semana). Después de un periodo adicional de tratamiento de 12 semanas (semana 24) las tasas iniciales de respuesta se mantienen con el infliximab y adalimumab, pero tienden a incrementarse moderadamente con etanercept y efalizumab. Considerando lo anterior, desde el punto de vista de la eficacia a corto plazo, puede concluirse que los biológicos pueden utilizarse para la inducción del aclaramiento en pacientes con psoriasis de moderada a severa, alcanzando en el mejor de los escenarios un excelente control a corto plazo en 80% de los pacientes.²⁴ No existen estudios suficientes para comparar cada uno de los fármacos biológicos entre sí. De manera similar, la falta de estudios clínicos hace difícil compararlos con los fármacos sistémicos tradicionales.

Aún no está clara la efectividad a largo plazo de los agentes biológicos. Los resultados de un estudio de tres años consecutivos de tratamiento con efalizumab mostraron una curva ascendente de respuesta durante los primeros 18 meses, la cual se mantuvo hasta el final del estudio, con una respuesta de PASI-75 a los 36 meses en 45.4% de los pacientes. La respuesta al etanercept con dosis de 50 mg dos veces por semana, alcanzó su pico máximo a la semana 48 en la que 63% de los pacientes alcanzaron un PASI-75. Posteriormente, mostró ligero descenso de 52% en la semana 96. La alta eficacia a corto plazo del infliximab se mantuvo cuando se utilizó cada ocho semanas después de un periodo de inducción de 24 semanas, pero disminuyó en la semana 50, en la cual solo 60.5% de los pacientes alcanzó un PASI-75. A pesar de que existe poca información para el adalimumab, alrededor de 5% de los pacientes con terapia continua perdieron una respuesta adecuada durante las semanas 33 a 52. Lo anterior indica que los biológicos pueden brindar control a largo plazo de la enfermedad. Sin embargo, es de esperarse la pérdida de cierto grado de eficacia, sobre todo con el infliximab y el etanercept.

Entre los fármacos biológicos aprobados, el alefacept produce los beneficios clínicos postratamiento más duraderos (de 7 a 8.6 meses después de un ciclo de 12 semanas), seguido del infliximab (4.7 meses después de un periodo de inducción de tres dosis en seis semanas), etanercept (de 2.8 a 3.5 meses después de 12 semanas) y efalizumab (2.8 meses después de 24 semanas de tratamiento).²⁴

Los inhibidores de la vía de la IL-23 son un grupo nuevo de agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis y artritis psoriásica. La seguridad y eficacia de estos fármacos ha sido confirmada en ensayos clínicos fase I, II y III. Deben llevarse a cabo estudios posteriores para con-

firmar la eficacia y seguridad a largo plazo para ustekinumab, briakinumab y otros fármacos de este grupo. Antes de tener estos resultados debemos permanecer alertas por posibles complicaciones que pudieran presentarse.

Recomendaciones generales

Antes de iniciar el tratamiento con cualquier tipo de agente biológico es necesario realizar una historia clínica y una exploración física completas. Deben obtenerse los exámenes de laboratorio necesarios para detectar cualquier patología subyacente y factores de riesgo (BH, QS, PFH, EGO, ANA, panel de hepatitis viral, ELISA para VIH, PPD o Quantiferon, coccidioidina). La evaluación de cada paciente debe incluir la detección de signos o síntomas de cualquier tipo de infección o neoplasia. El uso de biológicos está contraindicado en pacientes con infecciones activas. Es importante utilizar todas las medidas para prevenir infecciones, incluyendo la vacunación. Ésta debe llevarse a cabo antes de iniciar el tratamiento con fármacos biológicos. Una vez iniciado el tratamiento esta contraindicada la aplicación de vacunas de organismos vivos. Los inhibidores de FNT no deben de utilizarse en pacientes con enfermedades desmielinizantes, así como en pacientes con ICC NYHA clase III o IV.^{1,6,7,25}

Conclusiones

Los agentes biológicos que se han desarrollado gracias al conocimiento de la inmunopatología de esta enfermedad, representan una nueva opción para el tratamiento de la psoriasis de moderada a severa, especialmente en los casos en que los tratamientos sistémicos tradicionales han fallado o están contraindicados, así como cuando se asocia a artritis.

Cada agente tiene sus particularidades y no existe uno que sea perfecto para todos los pacientes, a quienes les debemos informar acerca de las ventajas y limitaciones de cada uno de los fármacos.

Los estudios de seguridad y efectividad a largo plazo se llevan de manera continua y se siguen investigando y desarrollando nuevas opciones que puedan llegar a representar terapias de primera línea en el manejo de estos casos.

REFERENCIAS

1. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB et al. "Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics". *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58: 826-850.
2. Arenas, R. "Psoriasis". En: *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*. Cap. 121, México, McGraw-Hill Interamericana, 2009: 594.

3. Griffiths C, Christophers E, Barker J, Chalmers R, Chimenti S, Krueger G et al. "A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype". *British Journal of Dermatology.* 2007; 156: 258-262.
4. Krueger JG. "The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents". *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 1-23.
5. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. "Psoriasis". *N Engl J Med.* 2009; 361: 496-509.
6. Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB, Balkrishnan R, Feldman SR. "New treatments for psoriasis: Which biologic is best?". *J Dermatolog Treat.* 2006; 17: 96-107.
7. Lee MR, Cooper AJ. "Biologic agents in psoriasis". *Australasian Journal of Dermatology.* 2006; 47: 217-230.
8. Amaya Guerra M, Barba F, Blancas González F, Gómez Flores M, Gómez Trigo A, González Soto R y cols. "Consenso Mexicano para el Manejo de Terapia Biológica en Psoriasis". *Rev Cent Dermatol Pascua.* Vol. 3, núm. 13, sep-dic, 2004.
9. FDA Statement on the Voluntary Withdrawal of Raptiva From the U. S. Market. U.S Food and Drug Administration. Abril 8, 2009.
10. Krueger G, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y et al. "A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis". *N Engl J Med.* 2007; 356: 580-592.
11. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C. "Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)". *The Lancet.* Vol. 371, Issue 9625, pp. 1665-1674, 17 de mayo, 2008.
12. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N et al. "Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2)". *The Lancet.* Vol. 371, núm. 9625, pp. 1675-1684, 17 de mayo, 2008.
13. Chien A, Elder JT, Ellis CN. "Ustekinumab. A new option in psoriasis therapy". *Drugs.* 2009; 69(9): 1141-1152.
14. Griffiths C, Strober BE, Van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N et al. "Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis". *N Engl J Med.* 2010; 362: 118-128.
15. Signorovitch J, Kantor E, Mulani P, Bao Y. "Comparison of response rates and drug costs during maintenance therapy with adalimumab versus ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis". *J Am Acad Dermatol.* Vol. 62, núm. 3, marzo, 2010; Suppl 1, AB125.
16. Kimball A, Gordon KB, Langley RG, Menter A, Chartash EK, Valdes J. "Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis". *Arch Dermatol.* 2008; 144(2): 200-207.
17. Kimball A, Zhong J, Valdes J, Gordon K. "Retreatment efficacy and long-term safety of the fully human, interleukin-12/-23 monoclonal antibody ABT-874 in the treatment of moderate to severe psoriasis: 48-week results from a phase II trial". *J Am Acad Dermatol.* Vol. 60, núm. 3, 2009; Suppl 1, AB168.
18. Gordon K, Langley R, Gottlieb A et al. "Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing two dosing regimens of ABT-874 to placebo in patients with moderate to severe psoriasis". *J Eur Acad Derm Venereol.* 2010; 24 Suppl 4: 1-83.
19. Menter A, Gottlieb A, Leonardi C et al. "Efficacy and safety results of ABT-874 vs etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis". *J Eur Acad Derm Venereol.* 2010; 24 Suppl 4: 1-83.
20. Strober B, Crowley J, Yamauchi P et al. "ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results". *J Eur Acad Derm Venereol.* 2010; 24 Suppl 4: 1-83.
21. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. "Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis". *British Journal of Dermatology.* 2011; 165: 661-668.
22. Kurzeja M, Rudnicka L, Olszewska M. "New interleukin-23 pathway inhibitors in dermatology: Ustekinumab, briakinumab, and secukinumab". *Am J Clin Dermatol.* 2011; 12(2): 113-125.
23. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G et al. "Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis". *Sci Transl Med.* 6 de octubre, 2010; 2: 52ra72.
24. Ferrández C, Carrascosa J, Boada A. "A new era in the management of psoriasis? The biologics: Facts and controversies". *Clin Dermatol.* 1 de enero, 2010; 28(1): 81-87.
25. Espinoza N, Herz M, Ocampo J, González R. "Nueva y prometedora opción en psoriasis: la terapia biológica". *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2008; 46(4): 405-414.