

Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana

Volumen **33**
Volume

Número **1**
Number

Enero-Febrero **2005**
January-February

Artículo:

Nuevos avances de la terapia biológica en la psoriasis

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

Nuevos avances de la terapia biológica en la psoriasis

New advances in biologic therapy of psoriasis

M^a Adelaida Echeverri Montaña^a, Ana M^a Aristizábal Davila^a, Francisco Vargas^b,
José Fernando Molina^c, Luis Fernando Pinto^c, Ángela Zuluaga de Cadena^a

^aInstituto de Ciencias de la Salud (CES). Sabaneta, Colombia. ^bServicio de Medicina Interna, Universidad Pontificia Bolivariana (UPB). Medellín, Colombia. ^cServicio de Reumatología Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU)(UPB). Medellín. Colombia.

Correspondencia:

M^a Adelaida Echeverri Montaña.
Calle 7 sur n° 23-41 apto. 404
Medellín, Colombia.
Teléfono: (+57)3170614 - Fax: (+57)2658013
e-mail: maryecheverri@hotmail.com

Resumen

La psoriasis es considerada una enfermedad inflamatoria crónica, multifactorial, que afecta el 1 al 3% de la población mundial, se caracteriza por la proliferación de queratinocitos, causada por la estimulación persistente de células T por inmunógenos de origen epidérmico. Existen múltiples tratamientos como son la terapia tópica y sistémica, con resultados variables; actualmente se ha venido desarrollando nuevas terapias dirigidas contra moléculas de adhesión, contra la activación y la migración de los linfocitos T y sus productos como citocinas, las cuales juegan un papel clave en la patogénesis de esta entidad.

La Food Drug Administration (FDA) ha aprobado el Alefacept, anticuerpo monoclonal dirigido contra el CD2, el Efalizumab, anticuerpo monoclonal que bloquea la interacción del Antígeno de Función Leucocitaria 1 (LFA-1) con la Molécula de Adhesión Intercelular 1 (ICAM-1) y el Etanercept, proteína de fusión del receptor del Factor de Necrosis Tumoral α soluble, para ser usados en psoriasis y artritis psoriática. Aunque estas terapias son prometedoras, sólo el seguimiento a largo plazo podrá evaluar los posibles efectos adversos y las nuevas indicaciones para el uso de estos medicamentos. Actualmente están siendo estudiadas otras terapias biológicas para ser usadas en psoriasis como el Infliximab, anticuerpo monoclonal que interfiere con la acción del FNT α .

(Echeverri Montaña MA, Aristizábal Davila AM, Vargas F, Molina FM, Pinto LF, de Cadena A. Nuevos avances de la terapia biológica en psoriasis. Med Cutan Iber Lat Am 2005;33:7-17)

Palabras clave: psoriasis, citocinas, terapia biológica, alefacept, efalizumab, etanercept, infliximab.

Summary

Psoriasis is a common, multifactorial, chronic inflammatory disease that affects 1-3% of the world population. It is characterized by abnormal proliferation of keratinocytes due to a persistent stimulation of T cells by epidermic immunogens. There are multiple treatments such as topic and systemic therapy with variable results. Recently new therapies directed against adhesion molecules, activation and migration of T lymphocytes, and their products like cytokines, have been developed and play an important role in the pathogenesis of this disease.

The Food Drug Administration (FDA) has approved Alefacept, an antibody directed against CD2, Efalizumab, a monoclonal antibody that block the interaction between Leucocitary Funtion Antigen 1 (LFA-1) to Interercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) and Etanercept, a Tumoral Necrosis Factor α (TNF α) receptor fusion protein, for the use in psoriasis and psoriatic arthritis. Even though they appear to be promising medications, close attention needs to be directed to their safety and development of long term side effects and new indications of these medications. Actually other biologic therapies have been study for the use in psoriasis like Infliximab, monoclonal antibody that blocks the action of TNF α .

Key words: psoriasis, cytokines, biological therapy, alefacept, efalizumab, etanercept, infliximab.

La psoriasis es una enfermedad eritemato-escamosa crónica de la piel, caracterizada por hiperproliferación de queratinocitos epidérmicos de forma controlada pero excesiva, diferenciación anormal de los mismos e infiltración de la piel por células inflamatorias[1].

Es una enfermedad común, cuya prevalencia es igual en hombres que en mujeres. La mayoría de pacientes de-

sarrollan las lesiones iniciales durante la tercera década de la vida. La forma clínica que mas se presenta, es la psoriasis en placas, la cual se produce en el 80 % de los pacientes. [1, 2].

Su causa es desconocida, pero se ha considerado multifactorial. Una de las hipótesis propone que existe una predisposición genética desencadenada por un estímulo

medioambiental, además se ha encontrado asociación con otras enfermedades inflamatorias como la artritis, enfermedad inflamatoria intestinal e infección por HIV.

El 25% de los pacientes presentan psoriasis severa que requiere manejo con fototerapia y/o tratamiento sistémico. A largo plazo el tratamiento puede ser complicado por limitaciones relacionadas con los medicamentos, por esta razón se decide realizar una revisión de las nuevas terapias biológicas para el manejo de esta entidad y de esta manera ampliar las posibilidades terapéuticas.

Herencia

El mayor soporte para concluir que hay una predisposición genética para la psoriasis, se obtiene de estudios que demuestran un aumento de la incidencia de la enfermedad entre familiares afectados, altas tasas de concordancia entre gemelos monocigóticos y un desequilibrio de antígenos de histocompatibilidad con la expresión de la enfermedad.

Varios locus se han identificado como implicados en la etiología de esta enfermedad y los tipos de HLA más frecuentemente reportados son: HLA B13, HLA B17, HLA Bw57 y HLA Cw6. La presencia de este último, se asocia a un aumento de nueve a quince veces en el riesgo de la enfermedad y el HLA B17 se asocia con formas más tempranas y severas de esta entidad[3].

Se ha demostrado un patrón de herencia dominante con penetrancia alta en algunas familias, donde se observó que el locus del cromosoma 17q predispone a la enfermedad. De igual forma se reconocen pacientes sin historia familiar en los que se encuentran variantes genéticas o mutaciones de novo, que junto con estímulos ambientales llevan a la expresión de la psoriasis[4].

Los factores que predisponen a la enfermedad son los siguientes: Trauma, infecciones (estreptococo grupo A), estrés, alcohol, cigarrillo y medicamentos (beta- bloqueadores, litio, Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antimaláricos)[5].

Patogénesis

Hay evidencia de aumento del recambio epidérmico en la psoriasis, con un incremento de ocho veces en el ciclo celular en la piel comprometida de los pacientes, y el 100 % de las células germinativas de la epidermis se encuentran en fase de crecimiento, comparadas con el 60 a 70 % en las personas normales. Lo anterior resulta en una hiperplasia epidérmica generando 35.000 células por milímetro cuadrado por día comparado con 1218 células por día de la piel normal[1].

Se ha sugerido que la psoriasis debe ser considerada como una condición inflamatoria crónica, que resulta por la

estimulación persistente de las células T por inmunógenos de origen epidérmico, en un proceso que a su vez requiere de tres pasos:

1. Activación inicial de la célula T: Donde se une la célula T a la Célula Presentadora de Antígeno (CPA) a través de moléculas de adhesión (el LFA-1 y CD2 de la célula T, se unen al ICAM -1 y el LFA-3 de la CPA). Se continúa con el reconocimiento del antígeno por la célula T en un proceso llamado señal 1; posteriormente ambas células (célula T – CPA) sufren una co-estimulación independiente del antígeno, llamada señal 2, la cual es necesaria para el mantenimiento de la activación inmune.
2. Migración de la célula T a la piel, este proceso es mediado por la interacción con el endotelio a través de moléculas de adhesión.
3. Acción de la célula T en la piel mediada por la liberación de citocinas y amplificación de la cascada inmunológica.

El paso final en el proceso inmunológico de la psoriasis es la inducción de cambios en los queratinocitos por medio de las células T y otras células inflamatorias, que llevan a la formación de una placa de psoriasis[6].

Lo anterior fue confirmado al encontrar que los queratinocitos epidérmicos de lesiones psoriáticas sintetizan moléculas del Antígeno Leucocitario Humano (HLA-DR), el cual es un producto específico de las células T activadas. Además hay evidencia indirecta que comprueba el papel de la inmunidad celular en la psoriasis, por ejemplo, luego de la perturbación del sistema inmune por una infección (estreptococo o VIH) o del tratamiento con una variedad de medicamentos como el interferón, se produce la aparición súbita de las lesiones de psoriasis[7, 8].

Papel del FNT α en la psoriasis

La respuesta inflamatoria en la psoriasis es mediada por células Th1, las cuales liberan citocinas como FNT α , IFN γ , IL-6, 8 y 12. Se observó que el FNT α aumenta la síntesis de IL-1, 6, 8; activa el factor de transcripción nuclear (NF κ B) y aumenta la síntesis hepática de reactantes de fase aguda, lo que contribuye a los síntomas constitucionales, que pueden tener los pacientes con psoriasis severa.

El FNT α induce una maduración de las células de Langerhans, haciendo que estas células sean más eficientes en la presentación de antígenos a las células T. También promueve su migración desde la piel al nódulo linfático, por la disminución en la expresión de E-Caderinas (moléculas que ayuda a unir las células de Langerhans a los queratinocitos).

Además, aumenta la expresión de factor de crecimiento del endotelio vascular, llevando a neovascularización y a la migración de leucocitos a la piel.

El FNT α aumenta el inhibidor del Activador del Plasminogeno tipo 2, que protege las células de la apoptosis, lo que llevaría a un aumento en la longevidad de los queratinocitos, y así, a un engrosamiento de la epidermis[7].

Tratamiento

Existen múltiples tratamientos para la psoriasis, como medicamentos tópicos (corticoesteroides, antralina, vitamina D y sus análogos, retinoides, productos de alquitrán, ácido salicílico), fototerapia (UVB, UVB de banda corta, PUVA, climatoterapia), agentes sistémicos (metotrexate, retinoides, ciclosporina) o terapias no convencionales (azatioprina, colchicina, tacrolimus, 5- Fluoracilo, esteroides de ácido fumárico, hidroxiurea, mofetil micofenolato, propiltiouracilo, sulfasalazina, 6- tioguanina, crioterapia, terapia de radiación), casi todos con efectos colaterales y con una respuesta variable, por lo que muchos pacientes se encuentran insatisfechos por la falta de seguridad y efectividad de estos tratamientos. Actualmente las nuevas terapias biológicas parecen ser prometedoras por su excelente efecto y su baja toxicidad[8].

La psoriasis vulgar y la artritis psoriática son las primeras enfermedades en dermatología para las cuales la terapia biológica ha sido estudiada, ya que se dirige contra mediadores inflamatorios que intervienen en su patogénesis (Tabla 1).

Se han propuesto cuatro estrategias para abordar la terapia biológica en pacientes con psoriasis:

1. Disminución del número de células T efectoras: Como es el caso del Alefacept, una proteína de fusión humana que se une a la superficie CD2 de la célula T e induce apoptosis a través de la activación del sistema perforina/ granzima (Figura 1).
2. Inhibición de la interacción celular: Como el Efalizumab, anticuerpo monoclonal humanizado que se une al LFA-1 de la célula T bloqueando la interacción LFA-1/ ICAM-1 de CPA, produciendo un bloqueo potencial en la activación y migración de la célula T (Figura 2).
3. Cambio del perfil de citocinas (desviación inmune): Ocurre cuando se administran altas dosis de proteínas, como citocinas Th2 (IL-4, 10,11) para inhibir el perfil Th1, predominante en la psoriasis (Figura 3).
4. Inactivación de citocinas antes de actuar estas en los queratinocitos: Utilizando anticuerpos monoclonales o receptores para inactivar las citocinas que ya han sido liberadas, como en el caso de los anti-TNF α [6, 8, 9,10] (Figura 4).

Tabla 1. Estrategias de inmunosupresión probadas en psoriasis[11].

Estrategia	Acción	Droga
1) Inhibición activación de células T	Bloqueo de unión CD2/LFA*-3	Alefacept
	Bloqueo de unión LFA*-1/ICAM**-1	Anti-CD11a (efalizumab)
2) Inhibidor de tráfico de células T	Bloqueo de unión LFA*-1/ICAM**-1	Anti-CD11a (efalizumab)
3) Desviación Inmune	Altera balance de citocinas	IL-10,11,4
4) Inhibidor de las citocinas TH1	Anti-FNT α	Infliximab Etanercept

* LFA: Antígeno de función linfocitaria.

** ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular.

Terapia biológica aprobada para el uso en psoriasis

Existen diversas terapias eficaces para modificar las reacciones inmunológicas que se observan en la psoriasis.

Actualmente se están diseñando diferentes agentes biológicos (Anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión, proteínas humanas recombinantes) dirigidos a modificar estos procesos. Inicialmente consideraremos los medicamentos aprobados por la FDA para el uso en psoriasis.

Etanercept (Enbrel®)

Estructura

Es una proteína recombinante humana que tiene la capacidad de unir y neutralizar la actividad del FNT α soluble. El Etanercept es formado por dos porciones, un ligando extracelular del receptor de FNT unido a la porción Fc (fracción constante) de una molécula de inmunoglobulina G1 (IgG1) humana. Tiene un peso molecular de 150 KDa y su porción Fc extiende la vida media del etanercept cinco a ocho veces.

A pesar de la presencia de una región Fc, el etanercept no promueve la lisis celular mediada por complemento in vitro. Ha mostrado tener muy baja tasa de inmunogenicidad (<2%) cuando ha sido estudiada en pacientes con psoriasis, artritis psoriática, artritis reumatoide y falla cardiaca congestiva[12].

Es la primera proteína humana recombinante aprobada por la FDA para el tratamiento de la artritis psoriática.

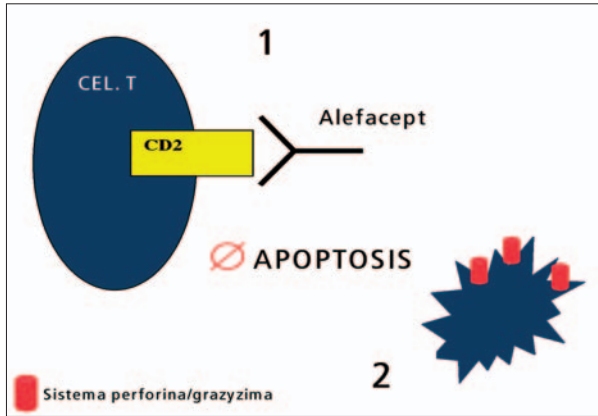


Figura 1. Estrategia 1. 1^a Unión del alefacept al CD 2 de la célula T. 2^a Inducción de apoptosis por activación del sistema perforina/grazyzima.

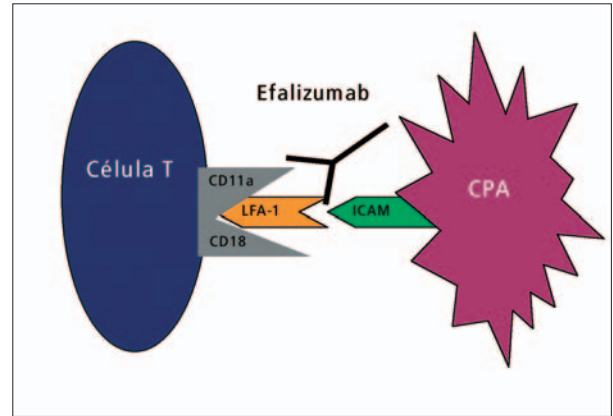


Figura 2. Estrategia 2. 1^a Unión del efalizumab al LFA-1 de la célula T. 2^a Bloqueo de la interacción LFA-1/ICAM 1. 3^a Bloqueo de activación y migración de célula T.

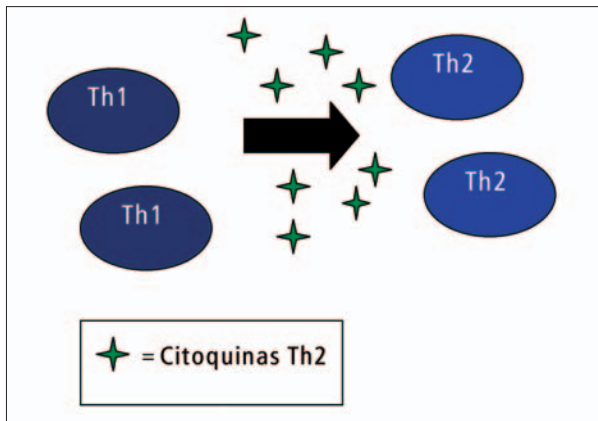


Figura 3. Estrategia 3. Desviación inmune. Alteración del balance de citocinas.

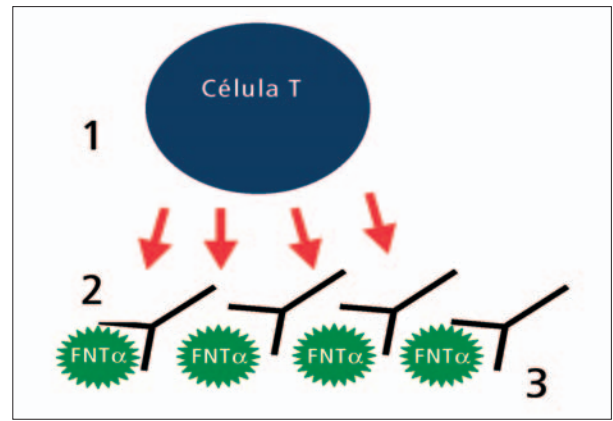


Figura 4. Estrategia 4. 1^a Producción de citocinas por célula T efectora. 2^a Unión del anticuerpo al FNTα. 3^a Bloqueo del FNTα.

Mecanismo de acción

La iniciación de eventos mediados por el FNTα requiere la unión de homotrimeros de FNTα a receptores de superficie celular, cambio de la conformación molecular de los receptores y transducción de señales a través del dominio intracelular del receptor. Se ha demostrado que existen naturalmente formas solubles del receptor de FNTα, que son capaces de actuar como inhibidores competitivos para la unión del FNTα a los receptores de superficie celular. Sin embargo, la presencia de estos antagonistas naturales no es suficiente para bloquear la actividad de los niveles elevados de FNTα observada en la mayoría de enfermedades inflamatorias.

El Etanercept inhibe la actividad del FNTα por unión competitiva a esta citocina y previene la interacción con su receptor de superficie celular. La naturaleza dimérica del

Etanercept, permite la unión de la proteína a dos moléculas de FNTα unidas a un receptor o libres, con una afinidad de 50 a 1000 veces más que formas monoméricas solubles del receptor de FNTα[12].

El FNTα, encontrado en las lesiones de psoriasis, puede estimular la producción de citocinas y la expresión de moléculas de adhesión por los queratinocitos y las células del endotelio vascular, estas señales causan el reclutamiento de células inflamatorias adicionales en la placa. Por lo que se ha considerado que el FNTα actúa amplificando y sosteniendo el proceso inflamatorio dentro de la psoriasis.

El Etanercept modula respuestas biológicas que son inducidas o reguladas por el FNTα, al inhibir la actividad de este, se disminuye la inflamación dentro de las placas de psoriasis y por lo tanto se bloquea este ciclo.

También se disminuyen otros marcadores inflamatorios como las células T CD3 positivas.

El Etanercept semeja los receptores TNF α naturales y previene la unión del FNT α a su receptor[12].

Seguridad del Etanercept

La seguridad del Etanercept ha sido demostrada en más de 130.000 pacientes por año, luego de ensayos clínicos y de su comercialización. En estudios controlados, el único efecto adverso que ocurrió fue una reacción leve a moderada en los sitios de inyección con eritema y/o edema, observado en el 37% de los pacientes que recibieron este medicamento. Estas reacciones tienden a ocurrir en los primeros meses, posteriormente disminuyen en frecuencia y no se presentan luego de suspender el medicamento. El promedio de duración de las reacciones fue aproximadamente 3 a 5 días. La aplicación de compresas frías y de hidrocortisona en ungüento al 1%, mejoran los síntomas[12].

El promedio de infecciones que requirieron hospitalización y manejo con antibióticos fue de 0.04 por paciente por año, en seguimientos a largo plazo, lo cual fue comparable con las tasas observadas en el grupo placebo.

Se debe tener precaución cuando se utilice el Etanercept en pacientes con una historia de infección recurrente y no debe ser utilizado en pacientes con sepsis o infección activa, incluyendo infecciones crónicas o localizadas.

Hay escasas referencias de pacientes que utilizaron etanercept que presentaron inicio o exacerbación de desordenes desmielinizantes del sistema nervioso central. También se reportó anemia aplásica, con un resultado fatal y pancitopenia, por lo que se debe considerar suspenderlo en pacientes con desordenes hematológicos confirmados, en pacientes con equimosis, palidez o fiebre persistente, hasta que se identifique una etiología clara[12].

Durante las pruebas clínicas 11% de los pacientes tratados con Etanercept desarrollaron Anticuerpos Anti nucleares (ANAS) positivos en títulos de 1:40 comparada con el 5% de los pacientes que recibieron placebo. El desarrollo de anticuerpos anti DNA fue también mayor en los pacientes que recibieron la droga comparado con el placebo (15% y 4% respectivamente). También se han descrito casos de lupus cutáneo subagudo y lupus sistémico inducido por drogas. Después de suspender el medicamento estas condiciones se resolvieron[12].

El Etanercept ha sido considerado como categoría B para el embarazo; no hay evidencia de daño fetal en estudios en animales. Aun no hay estudios en mujeres en embarazo y por lo tanto solo debe usarse si es estrictamente necesario. Se desconoce si es secretado a través de la leche materna o si se absorbe en forma sistémica después de la ingestión. No ha demostrado tener potencial mutagénico cuando es

estudiado in vivo o in vitro, sin embargo hay referencias que describen carcinoma escamocelular después de comenzar el tratamiento[13].

En niños, algunos de los efectos adversos observados son: Infecciones del tracto respiratorio superior, rinitis, cefalea, dolor abdominal, vomito, faringitis, náuseas, infección gastrointestinal y brote maculo papular en piel[14].

Usos clínicos

El Etanercept fue aprobado en noviembre de 1998, para el uso en artritis reumatoide moderada a severa en la que han fallado otros tratamientos modificadores de la enfermedad (DMARD); esta aprobación se logró luego de múltiples pruebas controladas que demostraron una mejoría en los pacientes[14]. Un año más tarde, fue aprobada para el tratamiento de la artritis reumatoide juvenil [15] y para la espondilitis anquilosante.

La combinación de Etanercept y metotrexate se ha reportado segura y efectiva en pacientes con artritis reumatoide persistente.

La eficacia del Etanercept parece ser sostenida, ya que el 80% de los pacientes continúan con mejoría clínica a las 24 semanas de haber suspendido el tratamiento[15].

Otras enfermedades en las que el Etanercept se puede considerar como tratamiento son aquellas en las que se encuentra un aumento del factor de necrosis tumoral como es la artritis psoriática, la granulomatosis de Wegener, la enfermedad de Still del adulto, enfermedad de Behcet, neurosarcoidosis, etc.

Etanercept en artritis psoriática

La dosis recomendada para adultos con artritis psoriática o artritis reumatoide es 25 mg subcutáneo 2 veces por semana. Para la artritis psoriática, el Etanercept podría ser usado como monoterapia o concomitantemente con el metotrexate. La seguridad y eficacia del Etanercept para artritis psoriática fue establecida en 2 estudios clínicos, placebos controlados, aleatorizados donde se encontró una mejoría del 87% de los pacientes que recibieron Etanercept vs. el 23% de los pacientes que recibieron placebo, a las 12 semanas[16].

Algunos estudios han demostrado que el tratamiento con Etanercept permite una reducción estadísticamente significativa de la dosis de metotrexate y/o esteroides concomitantes[12].

Etanercept como monoterapia para el tratamiento de la psoriasis

El Etanercept ha sido recientemente estudiado como monoterapia en la psoriasis de moderada a severa. Un estudio doble-ciego aleatorizado de 652 pacientes, donde algunos

pacientes recibieron Etanercept subcutáneo (SC) a bajas dosis (25mg una vez por semana), otros a mediana dosis (25 mg dos veces por semana) o altas dosis (50mg dos veces por semana) y otro grupo recibió placebo, durante doce semanas. Posteriormente los pacientes que recibieron placebo se les administro Etanercept 25 mg semanales de la semana 12 a la semana 24. A la semana doce hubo una mejoría del PASI en mas del 75% vs el 4% de los pacientes del grupo placebo; 14% de los de baja dosis, 34% de los de mediana dosis y 49% de los de alta dosis. En la semana 24 mejoraron el 25 % los de baja dosis, 44% los de mediana dosis y 59% los de alta dosis, disminuyendo de manera significativa las placas de psoriasis y siendo la dosis de 50mg SC dos veces por semana probablemente mas efectiva[15].

Administración de Etanercept

El Etanercept viene en polvo liofilizado de 25 mg que requiere reconstitución con agua bacteriostática estéril y debe ser administrado lentamente. La solución reconstituida puede ser almacenada en refrigerador por más de 14 días. La administración del Etanercept es subcutánea.

El medicamento es lentamente absorbido del sitio de inyección con una vida media de 68 +/- 18 horas.

No se requiere ajustar la dosis para pacientes con alteraciones hepáticas o renales.

Antes de comenzar el tratamiento se deben realizar exámenes de laboratorio que incluyan estudios para hepatitis, prueba de tuberculina, panel metabólico y conteo sanguíneo completo.

Durante el tratamiento el paciente no puede ser inmunizado con vacunas de virus vivos[14].

Alefacept (Amevive®)

Estructura

El Alefacept es una proteína de fusión humana conformada por un dominio extracelular de LFA-3 fusionado con secuencias de la molécula de Ig G1.

Mecanismo de acción

Como se explicó anteriormente, al menos dos señales son necesarias para que las células T sean activadas para la proliferación y la secreción de citocinas:

La señal principal es una asociación del complejo mayor de histocompatibilidad de las células presentadoras de antígeno, con la célula T y es allí donde el Alefacept se une al CD2 (célula T) para impedir el reconocimiento del antígeno, bloqueando la interacción LFA3/CD2.

La expresión de CD2 es más alta en las células T de memoria activadas (CD4+ CD45 RO+ y CD8+ CD45 RO+) que en las células T nativas (CD45 RA+), por lo que el alefacept

produce una reducción selectiva en las células T de memoria y por tanto, las células T nativas no son afectadas[17].

Eficacia del alefacept

El Alefacept fue aprobado para el tratamiento de la psoriasis vulgar en enero de 2003[18].

Estudios tempranos muestran que dosis de 0.075 mg /kg por semana en bolos intravenosos (IV) por 12 semanas fue la más efectiva. Adicionalmente estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos predicen que 7.5 mg como bolo IV podrían ser tan efectivos como la dosis ajustada al peso.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, fase 3, de 507 pacientes con psoriasis en placas en el que se estudió la eficacia y tolerabilidad del Alefacept intramuscular (IM), en donde los pacientes se distribuyeron en 3 grupos: placebo, Alefacept 10mg y Alefacept 15mg una vez por semana, por un total de 12 semanas, seguidas por un periodo de observación de otras 12 semanas, se observó un mayor porcentaje de mejoría en el grupo de paciente que recibieron 15mg, con una reducción significativa en el índice de severidad de la psoriasis (PASI) comparada con el grupo placebo (21% vs 5% respectivamente). Su administración intramuscular fue bien tolerada y efectiva para el tratamiento de la psoriasis en placa y representa una alternativa conveniente a la dosis intravenosa[19]. Ambas formulaciones IV e IM fueron aprobadas por la FDA, para el tratamiento de la psoriasis moderada a severa. La dosis requerida para la aplicación IM (15mg/semanal) es el doble que la dosis IV (7.5mg/semanal) y ambos son igualmente efectivos en tratar la psoriasis moderada a severa.

Seguridad y tolerabilidad

Los efectos adversos más importantes durante la aplicación del Alefacept fueron escalofríos y faringitis, los cuales disminuyen a medida que se avanzaba en el tratamiento.

Durante el estudio de dosis IV, no se presentaron infecciones oportunistas cuando el conteo de células T CD4+ era menor de 250 células. No se vieron cambios clínicos significativos en los parámetros de laboratorio, en los signos vitales o en el examen físico. Los anticuerpos anti Alefacept fueron detectados en más del 1% de los pacientes, con títulos menores de 1:40 y no se correlacionaron con la dosis o con cualquier efecto adverso. No se observaron reacciones inmunes de hipersensibilidad. Los análisis no revelaron evidencia de rebrote de la enfermedad después de que el tratamiento de Alefacept fue suspendido.

Un segundo curso de Alefacept puede ser administrado en cualquier momento después de las primeras doce semanas del primer tratamiento.

Un estudio multicéntrico, aleatorizado de grupos paralelos, en el cual se realizó una evaluación de la integridad

de la respuesta inmune dependiente de células T, donde los pacientes con psoriasis fueron tratados con Alefacept 7.5 mg en bolo intravenoso una vez por semana por 12 semanas, y recibieron inmunizaciones con neoantígenos extraños y con toxoide tetánico, se encontró que 3 semanas después de la inmunización el título de anticuerpos anti-tetánicos fue comparable entre el grupo tratado con Alefacept (89%) y el grupo control (91%), lo que demostró que no hay alteración de la respuesta a nuevos antígenos ni aumento de la susceptibilidad a enfermedades infecciosas o malignas[20].

Hay datos que sugieren que el uso de altas dosis de Alefacept 0.15 mg/kg/semana o dosis más bajas por tiempo prolongado, se asocian con linfopenia, por lo que se debe obtener recuento de linfocitos y subgrupo de linfocitos (conteo de células T totales, CD4+ y CD8+). Si este cae más de dos desviaciones estándar por debajo de los límites más bajos del valor de referencia del laboratorio, el Alefacept debe ser suspendido. Pruebas clínicas indican que la máxima reducción en el recuento de células T generalmente ocurre dentro de los 6 meses iniciales de tratamiento. Si no cambia el perfil de seguridad, el recuento de linfocitos se realizará: al inicio, 2, 4, 8 y 12 semanas.

No se conoce la seguridad y la eficacia del Alefacept para pacientes con recuentos bajos de linfocitos. En estos casos es difícil hacer recomendaciones. Después de la evaluación de las causas de base para la linfopenia, se debe tener precauciones con el uso de Alefacept realizando la evaluación indicada del recuento de linfocitos y subgrupo de linfocitos. Esta medida parece razonable cuando otras opciones terapéuticas no están indicadas.

Efalizumab (Raptiva®)

El LFA-1 es expresado por células T de memoria y el ICAM-1 es expresado en células del endotelio vascular en los sitios de inflamación y en los queratinocitos. Ambas son importantes para la activación de la célula T y para su migración a la dermis en pacientes con psoriasis. El Efalizumab, conocido con el nombre de raptiva®, es un anticuerpo murino humanizado contra el CD11a, la subunidad α del LFA-1, el cual inhibe el tráfico, la activación de las células T y la adhesión a los queratinocitos, sin disminuir los linfocitos T de memoria. Su presentación comercial es en polvo liofilizado de 125 mg por vial para uso subcutáneo[27].

Un estudio multicéntrico, placebo controlado, dobleciego, demostró que Efalizumab a dosis de 0.3 mg/Kg/semanal IV por 8 semanas, disminuyó significativamente el PASI en el día 56 comparado con el placebo (-7.1 vs. -1.8, $p < .0001$)[28].

Estudios clínicos en fase III aleatorizados, dobleciego, de grupos paralelos evaluaron la eficacia y seguridad de 12 semanas de tratamiento con Efalizumab a dosis de 1mg/

Kg/semanal y 2 mg/Kg/semanal con respecto al placebo, en pacientes con un PASI mayor de 12 y una superficie corporal comprometida de más del 10%. Se demostró que en el día 84 el 29.2% de los pacientes que recibieron dosis de 1mg/Kg/semanal y el 27.6% de los que recibieron 2mg/Kg/semanal habían mejorado en un 75% el PASI, comparado con el 3.4% de los pacientes que recibieron placebo[28, 29].

Se ha demostrado además que la administración subcutánea es igualmente eficaz que la venosa. Los efectos adversos más frecuentes fueron: fiebre, cefalea, náuseas, astenia, diarrea, trombocitopenia reversible, mialgias, acné y faringitis[29].

Por ser la psoriasis una enfermedad crónica se han hecho estudios que evalúan el efecto continuo del tratamiento, luego de las doce semanas iniciales y se ha visto que pacientes que habían mejorado el PASI en un 75% se mantenían así y pacientes que habían mejorado en un 50% a un 75% mejoraba aun más.

Otra investigación demostró una mejoría del 75% en el PASI en 22% de los pacientes que recibieron 1mg/Kg/semana y de 28% de los que recibieron 2mg/Kg/semanal, comparada con 5% de los pacientes que recibieron placebo por 12 semanas, esta mejoría continuó observándose hasta la semana 24 en el 77% de los pacientes que seguían recibiendo Efalizumab comparado con el 20% de los que se les cambió por placebo. Al discontinuar el Efalizumab en la semana 24 se mantuvo el PASI con una mejoría del 50% en el 30% de los pacientes luego de un seguimiento de doce semanas. El Efalizumab fue bien tolerado con efectos adversos leves (fiebre, náusea, mialgias y cefalea) en el 5% de los pacientes[30].

Los efectos del Efalizumab son reversibles y el tiempo promedio para recaer es de 60 a 80 días (definida recaída como la pérdida del 50% del PASI obtenido con el tratamiento). En algunos estudios se observó exacerbación de la enfermedad al final del período de tratamiento, por lo que actualmente se está determinando la estrategia óptima para suspender el Efalizumab. Además se está evaluando la terapia continua por uno o dos años en los pacientes que mejoraron inicialmente[28].

El Efalizumab fue aprobado para uso en psoriasis en adultos mayores de 18 años en Octubre de 2003. Su aplicación la puede realizar el paciente en forma subcutánea una vez por semana. La dosis recomendada es de 0.7mg/kg SC semanal, seguida de 1 mg/Kg semanal sin exceder de 200 mg.

El Efalizumab por ser agente inmunosupresor tiene el potencial para aumentar el riesgo de infecciones por lo que tendría también el riesgo de desarrollar malignidades, sin embargo este potencial no se conoce.

Terapia biológica en fase III de investigación

Infliximab (Remicade®)

El Infliximab, es un anticuerpo monoclonal quimérico con un peso molecular de 149.000Da y una vida media de 8 a 9.5 días, creado por tecnología de DNA recombinante, específico para el FNT α , en donde la región constante (IgG1/ α) del anticuerpo es humana y la región variable es murina[21,22].

El Infliximab interfiere con la acción del FNT α uniéndose directamente a la molécula transmembrana y a la soluble, en el plasma y en el tejido afectado, interfiriendo entonces con la activación de su receptor; se ha creído además que se une a la molécula de FNT α que ya se ha unido al receptor “apagando” las células ya activadas. El Infliximab tiene un isotipo IgG1 por lo que se espera que neutralice el efecto del FNT α soluble y cause muerte dependiente de anticuerpos o de complemento en células que expresen FNT α transmembrana como son los macrófagos[21].

Se ha observado normalización de la proteína C reactiva un día después de la infusión de Infliximab, al igual que disminución de la IL-1 β e IL-6 hasta cuatro horas después de su infusión[24].

El Infliximab es conocido con el nombre comercial de Remicade® se consigue en polvo liofilizado de 100mg en un vial de 20ml, se coloca en infusión venosa a una concentración de 0.4mg/ml a 4mg/ml, durante dos horas, previamente diluidos en 250cc de solución salina al 0.9%.

Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase III/IV y en pacientes con hipersensibilidad a proteínas murinas. Se debe tener especial precaución ya que aumenta la susceptibilidad a infecciones especialmente tuberculosis, por reactivación del bacilo (en modelos de ratones con tuberculosis se ha visto que el FNT α regula la formación de granulomas y controla la diseminación de la tuberculosis). Los pacientes deben evaluarse para infecciones y realizarse una prueba cutánea para tuberculosis (PPD) antes de iniciar el medicamento; en caso de ser positivo, la profilaxis debe realizarse cuatro semanas antes de iniciar el Infliximab. No hay datos que confirmen la seguridad de usar el medicamento concomitantemente con la profilaxis para TBC en pacientes sin TBC activa. Se han reportado casos de pacientes que recibieron Infliximab y manifestaron síntomas como un síndrome lúpico con fotosensibilidad, poliserositis y artralgias por lo que hay que tener especial precaución con la aparición de estos y suspender inmediatamente el medicamento. Pacientes con insuficiencia hepática, renal, síndromes convulsivos, o desórdenes desmielinizantes del sistema nervioso central deben ser monitorizados.

La asociación de enfermedades malignas con terapias que alteran el balance del sistema inmune siempre ha existido. Hasta el momento se han encontrado 16 pacientes con linfoma, que estaban recibiendo Infliximab, pero esta incidencia no es diferente a la tasa predictiva de cáncer de la población general dada por el Instituto nacional de cáncer y epidemiología de Estados Unidos. De todas maneras ya que los anti-FNT α han sido usados por menos de cinco años, no es aun claro el riesgo a largo plazo de malignidad[24].

Aun no se conoce su efecto sobre el feto. Para algunos autores es considerado categoría B y debe evitarse durante el embarazo y en la lactancia. No ha sido aprobado por la FDA para uso en niños aunque hay un caso reportado de terapia en psoriasis palmo-plantar severa en un paciente de 15 años, con mejoría[21].

Indicaciones clínicas

El Infliximab esta aprobado por la FDA para pacientes con artritis reumatoide moderada a severa en dosis de 3mg/Kg en infusión venosa. Se puede repetir a las 2 y 6 semanas y luego cada 8 semanas. Se ha usado concomitantemente con el metotrexate para prevenir la formación de anticuerpos anti-Infliximab. También fue aprobada para enfermedad de Crohn a dosis de 5 mg/Kg en infusión única.

Actualmente, se encuentra en estudio para psoriasis, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, síndrome mielodisplásico, enfermedad injerto vs. huésped, uveítis y sepsis; hay casos reportados de pacientes con hidradenitis supurativa, sarcoidosis, dermatosis pustular subcornea, necrosis epidérmica toxica, psoriasis pustulosa, síndrome de Sweet y eritema nodoso en los cuales el tratamiento con Infliximab fue exitoso[22,23].

No ha sido exitoso el tratamiento del síndrome de Sjogren con Infliximab.

En psoriasis ya hay varios estudios publicados donde a pacientes con más del 5% de superficie corporal comprometida se les administró Infliximab a dosis de 5 mg/ kg, 10 mg/ kg y a otros placebo, aplicándose en forma venosa una dosis inicial y repitiéndola a la semana 2 y 6, observándose una mejoría en el PASI mayor del 75% en 82%, 73% y 18% respectivamente, a la semana 6[25,26].

Otro estudio comprobó por biopsias que el Infliximab disminuye la inflamación epidérmica y normaliza la diferenciación de los queratinocitos. Se demostró que concentraciones de la droga son detectables hasta en la semana catorce[25].

La experiencia con Infliximab en artritis psoriática se basa en estudios controlados, aleatorizados, multicéntricos, donde se observó que el medicamento era eficaz a partir de la semana 16. Otros estudios demostraron una mejoría del 50% en el edema en el 88% de los pacientes y una respues-

ta del 70% del edema en el 50% de los pacientes con artritis psoriática de difícil manejo, aplicándose 5 mg/Kg IV durante dos horas en la semana 0, 2, 6,14 y luego cada 8 semanas; 11 de los 16 pacientes recibieron tratamiento concomitante con metotrexate para prevenir autoinmunidad, no hubo mejoría en el número de articulaciones inflamadas y 6 de los 16 pacientes se volvieron positivos para anticuerpos anti-DNA, cinco pacientes tuvieron efectos adversos como urticaria, trombocitopenia, diarrea, infecciones y aumento en las transaminasas que los hizo suspender el tratamiento; se observó una mejoría mayor en las placas de psoriasis que en la artritis psoriática y la toxicidad fue un problema común[27].

Conclusión

La terapia biológica es ahora considerada una herramienta útil para el tratamiento de varias entidades, entre ellas la psoriasis y la artritis psoriática por su eficacia y seguridad.

Los agentes biológicos introducidos para el tratamiento de la psoriasis no han mostrado evidencia de toxicidad en la médula ósea, hígado y riñón. Solo el Infliximab y el Etanercept han sido usados junto con el metotrexate y no se ha evidenciado toxicidad adicional. Aún faltan estudios para combinarlos con otros inmunosupresores como ciclosporina o acitretín; con respecto a la combinación con PUVA se debe tener precaución ya que hay casos publicados de carcinoma escamocelular en pacientes utilizando etanercept, pero aun faltan estudios, al igual que se espera en el futuro ver sus efectos a largo plazo.

Hasta el momento han sido aprobados por la FDA para uso en psoriasis el Etanercept, Efalizumab y el Alefacept y para la artritis psoriática el Etanercept. Las otras terapias se encuentran en fase III de investigación.

El Etanercept, Efalizumab y el Infliximab se asocian con una respuesta clínica temprana dentro de las cuatro semanas iniciales del tratamiento.

Bibliografía

- Enno E, Ulrich M. Psoriasis. En: Freedberg Irwin, Eisen A, Wolff K, et al. editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Volumen I. 5 Ed. New York. Mc Graw Hill 1999. pp. 495-521.
- Rizova E, Corroller M. Topical calcitriol studies on local tolerance and systemic safety. *Br J Dermatol* 2001;144:3-10.
- Barker J, Gollnick H, Berth J. Treatment of Psoriasis with vitamin D3 derivatives and 311nm UVB. *J Dermatol Treatment* 1998;9: 1-7.
- Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:s51-s56.
- Lebwohl M, Suad A. Treatment of Psoriasis Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:649-673.
- Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:s44-s49.
- Robert C, Kupper T. Inflammatory skin diseases T cells, and immune surveillance. *N Engl J Med* 1999;341:1817-1828.
- Krueger J. The immunologic basis for the treatment of Psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:1-23.
- Callen JP. New psoriasis treatments based upon a deeper understanding of the pathogenesis of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: A personal appraisal of their use in practice. *J Am Acad Dermatol* 2003;49: 351-356.
- La Cava A. Cytokines and autoimmune rheumatic disease. *Int J Adv Rheumatol* 2003;1: 10-19.
- Gottlieb A. Immunobiologic agents for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:791-792.
- Goffe B, Catre JC. Etanercept: An overview. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:s105-s111.
- Smith K, Skelton H. Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor alpha IgG-Fc fusion complex therapy *J Am Acad Dermatol* 2001;45:953-6.
- LaDuca JR, Gaspari AA. Targeting tumor necrosis factor alpha. *Dermatol Clin* 2001; 19:617-31.
- Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB. Etanercept monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2014-22.
- Mease PJ, Goffe BS, Metz J, Vanderstoep A, Finck B, Burge D. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000;356:385-90.
- Krueger GG, Callis K. Development and use of alefacept to treat Psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:s 87-s97.
- Callen JP. New psoriasis treatments based upon a deeper understanding of the pathogenesis of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: A personal appraisal of their use in practice. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:351-56.
- Lebwohl M, Christophers E, Langley R, Ortonne J, Roberts J, Griffiths C. An international, Randomized, Doubledblind, Placebo-controlled Phase 3 Trial of Intramuscular Alefacept in patients with chronic plaque Psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:719-27
- Gottlieb AB, Casale T, Frankel E, Goffe B, Lowe N, Ochs Hans D et al. CD4+ T-cell-directed antibody responses are maintained in patients with psoriasis receiving alefacept: Results of a randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:816-25.
- Gottlieb A. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:s112-s117.

22. Weaver A. Differentiating the new rheumatoid arthritis biologic therapies. *J Clin Rheumatol* 2003; 9:99-114.
23. Lebwohl B, Sapadin A. Infliximab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:s 275-s276.
24. Kaplan N, Palmer B. New indications for the treatment of chronic inflammation by TNF α blockade. *Am J Med Sc* 2003;325: 75-92.
25. Gottlieb A, Masud S, Ramamurthi R, Abdulghani A, Romano P, Chaudhari U, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:68-75.
26. Gottlieb A, Chaudhari U, Mulcahy L, Li Shu, Dooley L, Baker D, et al. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:829-835.
27. Feletar M, Brockbank JE, Schentag T, Lapp V, Gladman D D. Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: a 12 month observational study of 16 patients. *Ann Rheum Dis* 2004;63:156-161.
28. Leonardi C. Efalizumab: An overview. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:s98-s104.
29. Gordon K, Papp K, Hamilton T, Walickie P, Dummer W, Li N, et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis. *JAMA* 2003;290:3073-3080.
30. Lebwohl M, Tyring S, Hamilton T, Toth D, Glazer S, Tawfik N et al. A novel targeted T cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2004-13.

Cuestionario de autoevaluación

1. Cual de las siguientes enunciados acerca del FNT α es cierto:
 a. Aumenta la síntesis de IL-1, 6, 8.
 b. Induce maduración en las células de Langerhans.
 c. Aumenta la expresión de factor de crecimiento del endotelio vascular.
 d. Protege las células de la apoptosis al aumentar el activador del plasminogeno tipo 2.
 e. Todas las anteriores.
2. Para falso f o para verdadero v en el siguiente enunciado:
 La respuesta inflamatoria en la psoriasis es mediada por células Th2.
 f v
3. Cual de las siguientes no es una estrategia para abordar la terapia biológica en pacientes con psoriasis:
 a. Disminución del número de células T efectoras.
 b. Inhibición de la interacción celular.
 c. Cambio del perfil de citocinas (desviación inmune).
 d. Inactivación de citocinas.
 e. Aumento de la producción de prostaglandinas.
4. Para falso f o para verdadero v en el siguiente enunciado:
 Durante el tratamiento con terapia biológica el paciente puede ser inmunizado con vacunas de virus vivos.
 f v
5. ¿Cual de los siguientes medicamentos no esta aprobado por la FDA para uso en psoriasis?
 a. Alefacept.
 b. Efalizumab.
 c. Etanercept.
 d. Infliximab.
 e. Denileukin diftitox.
6. Señale el medicamento que actúa por inhibición de la interacción celular?
 a. Alefacept.
 b. Efalizumab.
 c. Etanercept.
 d. Infliximab.
 e. Denileukin diftitox.
7. Para falso f o para verdadero v en el siguiente enunciado:
 El Efalizumab es un anticuerpo murino humanizado contra el CD11a, la subunidad del LFA-1, el cual inhibe el tráfico, la activación de las células T y la adhesión a los queratinocitos.
 f v
8. Cual es la dosis recomendada de Efalizumab para pacientes con psoriasis?
 a. 0.7 a 1 mg/ Kg semanal subcutáneo.
 b. 0.1 a 0.3 mg/ Kg semanal subcutáneo.
 c. 0.1 a 0.3 mg/ Kg semanal intramuscular.
 d. 0.7 a 1 mg/ Kg diario subcutáneo.
 e. 5 -9mg / kg semanal subcutáneo.
9. Cual de los siguientes medicamentos actúan inhibiendo el FNT?
 1. Etanercept
 2. Alefacept
 3. Efalizumab
 4. Infliximab
 e. 1 y 2 son ciertas.
 f. 3 y 4 son ciertas
 g. 2 y 3 son ciertas
 h. 1 y 4 son ciertas

10. Cual es la dosis de Etanercept recomendada para adultos con artritis psoriática?
 a. 50 mg SC día.
 b. 25 mg IV semanales.
 c. 25 mg SC dos veces por semana.
 d. Ninguna de las anteriores.
 e. Todas las anteriores.
11. Para falso f o para verdadero v en el siguiente enunciado:
 El promedio de infecciones que requirieron hospitalización fue alto, en los pacientes que recibieron Etanercept.
 f v
12. El Etanercept puede inducir lo siguiente excepto:
 a. ANAS positivos.
 b. Daño fetal en estudios en animales.
 c. Lupus cutáneo subagudo y lupus sistémico inducido por drogas.
 d. Anemia aplásica y desórdenes desmielinizantes.
 e. Ninguna de las anteriores.
13. Para falso f o para verdadero v en el siguiente enunciado:
 Los efectos adversos más importantes durante la aplicación del Alefacept fueron escalofríos y faringitis, los cuales disminuyen a medida que se avanzaba en el tratamiento.
 f v
14. Para falso f o para verdadero v en el siguiente enunciado:
 Altas dosis de Alefacept 0.15 mg/kg/semana o dosis mas bajas por tiempo prolongado, se asocian con linfopenia, por lo que se debe obtener recuento de linfocitos periódicamente.
 f v
15. Para falso f o para verdadero v en el siguiente enunciado:
 El Etanercept y el Alefacept, se asocian con una respuesta clínica temprana dentro de las cuatro semanas iniciales del tratamiento.
 f v
16. EL Alefacept bloquea la interacción entre:
 a. FNT y su receptor
 b. LFA3/CD2
 c. ICAM1/LFA2
 d. Todas las anteriores
 e. Ninguna de las anteriores
17. Para falso f o para verdadero v en el siguiente enunciado:
 No es claro el riesgo a largo plazo de malignidad, con la terapia Anti-TNF.
 f v
18. Para falso f o para verdadero v en el siguiente enunciado:
 El Infliximab aumenta la susceptibilidad a infecciones, especialmente la tuberculosis.
 f v
19. Cual de los siguientes medicamentos se ha comprobado que disminuye la formación de anticuerpos anti-infliximab con su uso concomitante.
 a. Azatioprina.
 b. Ciclofosfamida.
 c. Metotrexate.
 d. Ciclosporina.
 e. Mofetil Micofenolato.
20. En cual de las siguientes enfermedades no fue exitoso el tratamiento con Infliximab.
 a. Sarcoidosis.
 b. Hidradenitis supurativa.
 c. Síndrome de Sweet.
 d. Sjogren.
 e. Eritema Nodoso.

Respuestas del cuestionario: Aparecerán en esta página en el número 3 de 2005.