

Revista del
Centro Dermatológico Pascua

Volumen
Volume **13**

Número
Number **3**

Septiembre-Diciembre
September-December **2004**

Artículo:

**Consenso Mexicano para el Manejo de
Terapia Biológica en Psoriasis**

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Centro Dermatológico Pascua

**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*



Medigraphic.com



Consenso Mexicano para el Manejo de Terapia Biológica en Psoriasis



DECLARACIÓN CONJUNTA

1. **Dr. Mario Amaya Guerra**
Hospital General No. 25 del IMSS
en Monterrey
2. **Dr. Fernando Barba**
Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. Fernando Barba Rubio"
3. **Dr. Fernando Blancas González**
Hospital General de México
4. **Dra. Minerva Gómez Flores**
Hospital Universitario de Nuevo León
5. **Dr. Alberto Gómez Trigo**
Centro Médico Naval
6. **Dr. Remigio González Soto**
Hospital de Maestros de Monterrey
7. **Dra. María Teresa Hojyo T.**
Hospital del Sur "Dr. Manuel Gea González"
8. **Dra. Gladys León Dorantes**
Hospital General de México
9. **Dra. María Magdalena López Ibarra**
Centro Médico "La Raza"
10. **Dr. Benjamín Moncada**
Universidad Autónoma de San Luis Potosí Hospital Central
11. **Dra. Rocío Orozco Topete**
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
12. **Dr. Virgilio Santamaría**
Centro Dermatológico Pascua

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad crónica, mediada inmunológicamente, de etiología desconocida, susceptible de control mediante tratamiento médico prolongado, no curable, con grados diferentes de afectación que se caracteriza en la mayoría de las veces por la presencia predominante y característica de lesiones eritematoescamosas. Pueden presentarse manifestaciones y afectación articular, situación que se conoce como artritis psoriásica. Entre el 25% y 35% de los pacientes el cuadro clínico puede ser de moderado a severo. La psoriasis afecta la calidad de vida de los pacientes que la sufren, lo cual se relaciona con la extensión de la afectación y la intensidad de las manifestaciones clínicas. También es capaz de producir en diferentes grados de afectación y discapacidad física. Los tratamientos hasta hace poco tiempo utilizados en forma escalonada son la fototerapia, los medicamentos de aplicación local o tópica y los sistémicos. En los casos moderados a severos la estrategia terapéutica considera la combinación de ellos, o incluso las tres modalidades. Con el desarrollo de investigación en biología molecular y tecnología ha surgido la denominada terapia biológica. La terapia biológica ha sido diseñada para modular los pasos claves en la patogénesis de la psoriasis. La terapia biológica ha sido evaluada en pacientes con psoriasis con beneficios significativos con perfiles de tolerabilidad y seguridad satisfactorios, tanto a escala internacional como nacional. La limitación que la terapia biológica presenta dentro de las estrategias de tratamiento es definitivamente su costo. En el ámbito nacional además de su costo, es la escasa divulgación de la experiencia desarrollada por especialistas con su uso, y finalmente la incorporación de la terapia biológica en guías clínicas y lineamientos de tratamiento para psoriasis.

Palabras clave: Psoriasis, artritis psoriática, terapia biológica, factor de necrosis tumoral.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic, immunological disease, the etiology is unknown, just controlled by long medical treatment, non curable, with different types. It is characterized in most of the cases by erythematous, sharply marginated plaques that are the predominant and characteristics injuries. It can have articulate manifestations, well known as Psoriatic arthritis. The 25% to 35% of the patients presents the mild to severe form. The psoriasis affects the patients' quality of life, which is related to the extension and the intensity of the clinical manifestations. Also, it is able to produce different physical incapacity. The treatment is recently used in stepped form like the Phototherapy, the topical therapy and the systemic. In the cases of severe to mild psoriasis the therapeutic strategy considers the combination of them, or even the three modalities. With the development of investigation in molecular Biology and technology the denominated biological therapy has arisen. The biological therapy has been designed to modulate the key steps in the pathogenesis of the psoriasis. The biological therapy has been evaluated in patients with psoriasis with significant benefits, profiles of satisfaction, tolerability and security, as much as international or national scale. The biological therapy limitation presents/displays within the strategies treatment that definitively is the cost. In the national scope in addition of its cost, is a spreading of the experience developed by specialists with their use, and finally the incorporation of the biological therapy into the clinical guidelines of treatment in psoriasis.

Key words: Psoriasis, psoriatic arthritis, biological therapy, tumoral necrosis factor.

OBJETIVO

El propósito fue establecer el papel que juega la terapia biológica en el manejo farmacológico actual de la psoriasis en pacientes mexicanos, compartir entre los asistentes experiencias con su uso haciéndolas extensivas a otros profesionales de la salud mediante la divulgación de este conocimiento, y finalmente realizar una declaración conjunta testimonial.

JUSTIFICACIÓN

Entre la población general mundial se estima que existe un 2% que sufre de psoriasis. Esto en México significa 2.5 millones, de los cuales del 25 al 30% (500

mil a 600 mil) pueden cursar con un cuadro clínico de moderado a severo. Esto implica una afectación importante en su calidad de vida, productividad y altos costos de tratamiento. Los resultados con los tratamientos convencionales disponibles definitivamente no dejan satisfechos ni a pacientes ni a sus médicos tratantes. El desarrollo de la terapia biológica y la disponibilidad actual para su uso en pacientes con psoriasis justifican el intercambio académico de experiencias clínicas con esta estrategia terapéutica. Por otro lado, hoy en día en nuestro país no existe un lineamiento institucional o de un grupo de profesionales que sitúe la terapia biológica de una manera precisa y clara en el lugar que debe ocupar en el tratamiento de la psoriasis.

INTRODUCCIÓN

La reunión de Consenso y su Declaración fue desarrollada con financiamiento obtenido para fines exclusivos de tipo educacional. El evento se llevó a cabo los días 6 y 7 de agosto de 2004, en Puerto Vallarta, Jalisco.

Los criterios para la selección de los asistentes fueron los siguientes:

1. Tener experiencia de más de cinco años en el manejo de psoriasis
2. Pertener a un servicio de dermatología institucional o privado con reconocimiento nacional
3. Estar preferentemente adscrito a una clínica de psoriasis
4. Tener experiencia con el uso de terapia biológica, predominantemente en psoriasis
5. Aceptar participar libre de coerción
6. Disponer de tiempo los días 6 y 7 de agosto de 2004

REQUISITOS

Una vez seleccionado el candidato y aceptada la invitación para participar se convino con los asistentes en los siguientes requisitos:

1. Realizar de manera individual una declaración por escrito de la existencia o ausencia de conflicto de interés como consejero, redactor o conferencista
2. Establecer por escrito el grado de acuerdo o desacuerdo con las conclusiones
3. Participar de tiempo completo durante el desarrollo de las actividades

ESTRATEGIA Y MÉTODO

Realización de cinco sesiones de 90 a 120 minutos cada una, con diversas técnicas de conducción de grupo e individuales. Grabación de un audio durante todo el tiempo que se desarrolló el evento. Conexión vía electrónica con la NML (National Medicine Library), CENAIDS (Centro Nacional de Documentación e Información en Salud) del IMSS para disponer en tiempo real de documentación de apoyo tanto para la discusión como para la redacción del documento final.

DECLARACIONES

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, predominantemente eritematoescamosa, de etiología

desconocida, incurable y recidivante, que se puede presentar en brotes o de manera constante. Afecta el 2.6% de la población estadounidense.¹ No se cuenta en nuestro país con información suficiente y fidedigna que nos permita establecer una tasa de morbilidad para la psoriasis. La aparición de la psoriasis con mayor frecuencia ocurre entre la segunda y quinta década de la vida, sin distinción de género.¹

Aunque la enfermedad tiene una baja tasa de mortalidad, ésta, fundamentalmente ocurre por complicaciones de morbilidad agregada o del propio tratamiento. La psoriasis moderada a severa se relaciona con gran deterioro de la calidad de vida, similar al producido en otras enfermedades crónico-degenerativas.²

La psoriasis tiene distintos tipos de severidad cutánea, considerándolos en tres categorías: leve, moderado y severo.³ Durante el seguimiento de un paciente con psoriasis, éste puede presentar grados variables de severidad de acuerdo a su avance en el tiempo. La forma severa se define como una afectación mayor al 20% de la superficie corporal, o con un PASI^{3,4} (Psoriasis Area Severity Index) >10. De acuerdo a la experiencia de los asistentes, la localización de las lesiones juega un papel relevante en considerar la severidad de afectación ya que el involucro de cara, manos o áreas genitales puede tener repercusiones personales, familiares, laborales, etc. importantes.^{5,6}

Esto sucede con mayor frecuencia en pacientes jóvenes y/o en aquéllos con un grado severo de la enfermedad.⁷⁻⁹

El grado de cumplimiento del tratamiento^{10,11} del paciente con psoriasis se ve afectado por la evolución crónica, los pobres resultados, las dificultades técnicas para la aplicación del tratamiento y finalmente, por sus costos.

La mayor parte de los casos de psoriasis corresponden al grado de severidad leve. Éstos habitualmente se tratan con terapia tópica y desde el punto de vista del médico se obtienen buenos resultados. Sin embargo, se ha visto que la mayoría de estos pacientes (86%) refieren no estar completamente satisfechos con el tipo de manejo y con los resultados.^{1,6,10,12}

Por otra parte, los tratamientos sistémicos tales como ciclosporina, metotrexate, acitretina, etc. o bien la fototerapia o fotoquimioterapia PUVA (Psoraleno + radiación ultravioleta A), entre otros, se consideran para el manejo de la psoriasis moderada o severa.^{13,14} El desarrollo de la terapia biológica, ha incrementado el arsenal terapéutico de los pacientes con psoriasis de moderada a severa y la expectativa de un mejor control y por más largo tiempo de la enfermedad.¹⁵ Esta terapia ha venido a modificar el manejo de la psoriasis y otras en-

fermedades de patogenia mediada por mecanismos inmunológicos como la artritis psoriásica.

El mecanismo primordial de acción de la terapia biológica es a través del bloqueo de la interacción de la célula presentadora de antígenos con linfocitos T o con citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa.¹⁶

El conocimiento y experiencia en México de estas nuevas opciones de tratamiento es limitado en parte por la no accesibilidad a todos éstos. Sin embargo, la experiencia con algunas de las terapias biológicas para psoriasis ya se ha iniciado.

¿ES LA PSORIASIS UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA?

No existe información suficiente en nuestro país para cuantificar y caracterizar a la psoriasis como un problema de salud.¹⁷ Se considera en México una frecuencia probable de 1% a 3% de la población general. En el ámbito internacional, se refieren frecuencias desde el 0.6 al 4.8% de la población.¹⁸ Se han observado tasas de prevalencia que oscilan entre el 1 y el 2% en Estados Unidos,¹ entre el 1 y 3% en España. Se aproximan al 5% en los adultos de países Escandinavos y, en algunas zonas de Europa superan el 2%. En cambio, en las poblaciones andinas de Sudamérica rara vez se presenta, mientras que en Cuba, la tasa de prevalencia es del 2%.¹⁹

La edad al parecer tiene influencia ya que es más frecuente el inicio y la ocurrencia de brotes en edades productivas (18-45 años) y reproductivas. El género y la raza pudieran tener una influencia en la presentación de la psoriasis aunque muchos consideran que afecta indistintamente a hombres y mujeres y se han identificado dudosas diferencias de ocurrencia entre diferentes grupos raciales.^{25,26}

Se establece como declaración de Consenso por los participantes el que no se puede señalar a la psoriasis como un problema de salud en México debido a la escasa información disponible, situación que plantea la necesidad de desarrollar una encuesta nacional que dé como resultado información epidemiológica relevante para identificar su prevalencia y otros aspectos relevantes.

FACTORES DE RIESGO PARA LA EXACERBACIÓN DE LA PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad cuya etiología es desconocida. Se ha identificado una asociación a factores genéticos (HLA-C, SLC9A3R1, NAT9, RAPTOR y SLC12A8)²⁰ los cuales juegan un papel cada vez más

importante no sólo en la frecuencia de la enfermedad, sino también en la severidad de la misma.

Entre los factores descritos en la literatura capaces de activar la psoriasis, se encuentran las infecciones, fundamentalmente bacterianas; fármacos como el litio, la cloroquina (aunque se discute si en verdad, tiene esta última alguna influencia en la promoción de la psoriasis), betabloqueadores, psicotrópicos,²¹ entre otros; las enfermedades crónico-degenerativas como la diabetes mellitus e hipertensión arterial;²² los hábitos como el tabaquismo y alcoholismo; la obesidad;²³ condiciones fisiológicas como el embarazo; el trauma físico; el estrés psicológico²⁴ y los factores climáticos.

Últimamente se le ha dado también importancia a la nutrición. Se considera que una dieta rica en ácido linoleico y pobre en riboflavina y ácidos grasos poliinsaturados puede ayudar a reducir la expresión cutánea en la psoriasis.²⁵

Declaración de Consenso: No existe evidencia documental sólida que permita sugerir que la sola modificación de uno o más de los factores precipitantes pueda prevenir el brote clínico de la psoriasis.

ESFERA PSICOLÓGICA Y CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida del paciente se reconoció como susceptible de ser afectada por la actividad clínica de la psoriasis, pero también una importante condición que influye en la evolución de la enfermedad así como en la efectividad de los tratamientos.^{5,6} Se considera que a mayor extensión y gravedad de la psoriasis más afectación en la calidad de vida.⁵ Los pacientes manifiestan insatisfacción por los esquemas terapéuticos actuales, tanto porque no sienten lograr el control esperado de la enfermedad como por la incomodidad que produce el usarlos o bien por los efectos adversos producidos por éstos.

Declaración de Consenso: No existe plena satisfacción tanto en médicos como en pacientes con los resultados que los tratamientos actuales aplicados de manera escalonada, secuencial o rotatoria ofrecen para el control de la enfermedad. Esto justifica la búsqueda de otras alternativas de manejo y/o de esquemas de aplicación.

NECESIDAD DE UNA CLASIFICACIÓN

Las variantes de la psoriasis son muchas, sin embargo en el 80% a 90% de los casos se caracteriza por pre-

sentarse en forma de placas. Existen diversos criterios para su clasificación que toman en cuenta la localización (cara, pabellones auriculares, manos, pies, genitales, áreas intertriginosas, cuero cabelludo, uñas, tronco y extremidades), pero también se debe considerar el porcentaje de superficie corporal afectada (menos del 10%, entre 10 y 20%, más del 20%, etc.), las características de las lesiones (eritematosas, costrosas o pustulosas), el índice de área afectada y severidad de la psoriasis (PASI) y finalmente el impacto en la calidad de vida, lo que permite clasificar de una manera simple y más práctica a la psoriasis como: leve, moderada o severa.³ Desgraciadamente se reconoce que no existen criterios estandarizados, ya que se observa una gran variabilidad inter-observador e incluso intra-observador. A continuación se describen los criterios de clasificación más utilizados (*Cuadro I*).

La utilidad de establecer una clasificación de la enfermedad, es para poder identificar subgrupos y así indicar una terapéutica acorde con la severidad del cuadro,³ con lo que se evitan tratamientos innecesarios con muchos efectos colaterales, o por el contrario, terapias poco efectivas que no cumplen metas de tratamiento (*Cuadro II*).

CUADRO I. NIVELES DE SEVERIDAD DE LA PSORIASIS.

Superficie corporal afectada	
Leve	≤ 2%
Moderada	3-10%
Severa	≥ 10%
PASI	
Leve	≤ 10
Moderada	11-19
Severa	≥ 20%

Impacto en la calidad de vida	
Leve	No afecta
Moderada	Afecta pero busca tratamiento
Severa	Afecta y produce síntomas psicológicos
Respuesta a tratamientos previos	
Leve	Buena respuesta
Moderada	No responde a terapia tópica como monoterapia
Severa	No responde a tratamientos sistémicos

Los criterios para catalogar el nivel de severidad de psoriasis, deben valorarse juntos, no de manera aislada.

Declaración de Consenso: Considerar una clasificación de la severidad de la enfermedad, permite identificar subgrupos y así establecer criterios de elección del tratamiento más efectivos.

MODALIDADES TERAPÉUTICAS Y SU UTILIDAD ACTUAL

Hoy en día se cuenta con un amplio arsenal de tratamientos que se clasifican en: **tópicos, fototerapia, fototerapia, sistémicos y biológicos.**

Dentro de los primeros tenemos los emolientes, queratolíticos y reductores, algunos retinoides tópicos y principalmente los análogos de la vitamina D (calcipotriol, tacalcitol y calcitriol)¹² indicados en los casos leves o como coadyuvantes en los casos moderados.

En el caso de los tratamientos sistémicos, la variedad también es amplia. El metotrexate es de los más utilizados, y ampliamente conocido debido a una experiencia de uso de muchos años. Ha constituido una de las terapéuticas de elección cuando se requiere un tratamiento sistémico para la psoriasis moderada a severa. En México se cuenta además con amplia experiencia con el manejo con ciclosporina y más recientemente con acitretin,¹³ que constituyen otras opciones de control de la enfermedad. Los agentes biológicos son una forma de terapia novedosa que ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados y controlados ser seguros y efectivos (*Cuadro III*).

La fototerapia es otra de las opciones de manejo de primera línea principalmente en casos moderados. Tiene distintas modalidades de acuerdo a la longitud de onda de luz ultravioleta empleada. Así tenemos, terapias con UVB (radiación ultravioleta B) con dos modalidades, banda ancha y banda angosta. Esta última es la de mayor utilidad y frecuencia de uso. Las radiaciones UVA (Ultravioleta A) también se incluyen dentro de las opciones de tratamiento, aunque habitualmente se combina con fármacos de tipo psoralenos sintéticos que tienden a sinergizar el efecto de las radiaciones suministradas.³⁵

CARACTERÍSTICAS DEL MANEJO BIOLÓGICO DE LA PSORIASIS

La terapia biológica utiliza proteínas específicas (la mayoría inmunoglobulinas) que se encuentran dirigidas a puntos claves de la patogenia de la psoriasis³⁶ (*Cuadro IV*).

De acuerdo con el conocimiento actual de la patogenia, la terapia biológica puede mejorar el curso clínico y

la calidad de vida del paciente dada su especificidad de acción.³⁷ Estos agentes terapéuticos basan su eficacia en la modificación de las reacciones inmunológicas que se observan en la psoriasis. Ya sea como anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión o como proteínas humanas recombinantes, va dirigida a modificar el curso de la enfermedad. Se cuenta con productos dirigidos a la reducción de la población de células T efectoras (Estrategia 1. Alefacept); contra la activación de las células T o la actividad de la señal coestimuladora (Estrategia 2. Efalizumab); para modificar el patrón de secreción de citocinas (Estrategia 3) o contra la actividad de las citocinas producidas por las células T efectoras y queratinocitos (Estrategia 4: Etanercept e Infliximab).³⁸

El infliximab, uno de los primeros en desarrollarse, es un anticuerpo monoclonal con especificidad contra el factor de necrosis tumoral α , (TNF α) que se administra por vía endovenosa. Neutraliza el TNF soluble bloqueando su unión a las membranas celulares.³⁸ Se administra por vía endovenosa en un periodo de 2 horas con una dosis

inicial de 5-10 mg/kg, repitiéndose a las 2 y 6 semanas.³⁹ Se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de la enfermedad de Crohn⁴⁰ y la artritis reumatoide⁴¹ y se le encontró útil, con buena y rápida respuesta, en casos aislados y estudios controlados de pacientes con psoriasis. Presenta diversos efectos secundarios entre los que destacan, el riesgo de desarrollar infecciones, especialmente reactivación de tuberculosis, así como el desarrollo de anticuerpos que neutralicen su efectividad.³⁸

El etanercept es una proteína de fusión humana recombinante que actúa como inhibidor competitivo del TNF- α .³⁸ Se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide con administración subcutánea dos veces a la semana.³³ Se ha demostrado una alta efectividad en el tratamiento de la artritis psoriásica⁴² y también en psoriasis. Existe un bajo riesgo de desarrollo o exacerbación de esclerosis múltiple, cáncer cutáneo no melanoma, vasculitis o lupus inducido por medicamentos,⁴³ por lo que debe valorarse el riesgo en pacientes con tendencia a desarrollar estas patologías.

CUADRO II. ELECCIÓN DEL PLAN TERAPÉUTICO AL CLASIFICAR EL CASO DE PSORIASIS POR SEVERIDAD.

Leve

Tratamiento tópico

- Emolientes
- Ácido salicílico
- Derivados de la vitamina D3
- Retinoides
- Alquitrán de hulla



Solos o combinados entre sí

Moderada

Tratamiento tópico

Fototerapia o fotoquimioterapia

- UVB banda angosta
- UVB banda ancha
- PUVA



Solos o combinados entre sí

Tratamiento sistémico

- Metotrexate
- Ciclosporina
- Retinoides orales
- Otros



Se recomiendan en forma rotatoria o secuencial

Moderada a severa

Fototerapia o fotoquimioterapia

Tratamiento sistémico

Terapias biológicas

- Efalizumab
- Etanercept
- Infliximab



Se recomiendan solos



**CUADRO III. TRATAMIENTOS DISPONIBLES EN MÉXICO PARA FOTOTERAPIA,
FOTOQUIMIOTERAPIA Y TERAPIA SISTÉMICA.**

Tratamiento	Dosisificación	Contraindicaciones	Nivel de evidencia
		1. Absolutas 2. Relativas	
UVB banda angosta ²⁷	Tratamiento 2-3 veces por semana hasta por 20 semanas	1. Fotosensibilidad 2. Tumores malignos de piel	II-iii
PUVA ²⁸	Tratamiento con UVA 2-3 veces por semana con ingestión 2 h antes de un psoraleno, mínimo 20 semanas	1. Fotosensibilidad, lactancia, embarazo 2. Tumores malignos de piel, infecciones cutáneas	II-iii
Ciclosporina ²⁹	Dosis inicial 5 mg/kg/día con seguimiento de 2.5 mg/kg/día por 2-4 semanas con aumento progresivo hasta más de 5 mg/kg/día	1. Alteraciones de la función renal y hepática, hipertensión de difícil control y/o neoplasias malignas 2. Embarazo, lactancia inmunodeficiencias, alcoholismo y toxicomanías	II-i
Metotrexate ³⁰	Inicio 7.5-15 mg/semanales por vía oral, con incremento de dosis cada 2-4 semanas (max 25-30 mg semanales)	1. Embarazo, uso de retinoides, lactancia 2. Enfermedad hepática severa, insuficiencia renal, discrasias sanguíneas, alcoholismo	II-ii
Acitretin ³¹	Inicio de 25-50 mg diarios que puede aumentar hasta alcanzar respuesta	1. Embarazo, lactancia 2. Hipercolesterolemia, alcoholismo y leucopenia	II-i

CUADRO IV. OBJETIVO (TARGET) DE LOS AGENTES BIOLÓGICOS CONTRA LA PSORIASIS.

Agentes dirigidos a células T o células presentadoras de antígeno	
Alefacept	Aprobado para psoriasis (FDA)
Efalizumab (Anti-CD11a)	Aprobado para psoriasis (FDA)
Anti-CD24	Fase III
Ig-CTLA4	Fase I
Denileukin diftitox	Fase I
Agentes dirigidos a citocinas	
Infliximab (Anti-TNF α)	Fase III
Etanercept (Anti-TNF α)	Actualmente aplicable para psoriasis
Adalimumab (Anti-TNF α)	Fase III
IL-10	Fase II
Onercept (Anti-TNF α)	Fase II
Anti-IL-12	Fase II
IL-4	Fase I
IL-11	Fase I

El alefacept es una proteína de fusión humana que se une a la molécula CD2 que es un componente fundamental en la activación de las células T. Por medio de esta unión induce su apoptosis y evita la activación de

las mismas.³⁸ Se puede administrar tanto por vía intramuscular como endovenosa. Ha mostrado su eficacia en la psoriasis en placas moderada o grave, con mejoría duradera.⁴⁴ En un 10% de pacientes puede provocar

reducción del número de CD4+, por lo que puede aumentar el riesgo de infecciones, así como también el desarrollo de neoplasias cutáneas.⁴⁴

El efalizumab es un anticuerpo monoclonal contra la molécula CD11 que forma parte de la unidad LFA-1 necesaria para la activación, migración y adhesión de las células T. Actúa bloqueando la migración de las células T a la piel con lo que inhibe su activación.³⁸ Se administra por vía subcutánea una vez a la semana y tiene una acción rápida con mejoría de más del 50% en las dos primeras semanas de tratamiento³² (*Cuadro V*).

Se considera una Declaración de Consenso: La eficacia, seguridad y tolerabilidad de los agentes biológicos permite hoy en día incorporarlos al mismo nivel de elección que las terapias sistémicas en psoriasis, pero deben considerarse dentro de una clase diferente de tratamiento. La terapia biológica puede estar indicada como monoterapia o terapia combinada considerando siempre una evaluación juiciosa para su uso y sobre todo estableciendo esquemas de tratamiento individualizados en cada paciente. Las terapias biológicas, de acuerdo a la experiencia en México, se encuentran indicadas en:

1. Psoriasis moderada a severa
2. Pacientes de alta demanda o requerimiento, que han fracasado a otros tratamientos sistémicos
3. Pacientes con artritis psoriásica
4. Pacientes con reacciones adversas a terapias sistémicas (hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y/o dislipidemia de difícil control)
5. Pacientes que puedan costear o tengan acceso al tratamiento y a su mantenimiento.

Las principales contraindicaciones señaladas para este tipo de medicamentos incluyen las siguientes:⁴⁵

1. Antecedente o presencia de cáncer exceptuando el carcinoma basocelular.
2. Presencia de procesos infecciosos agudos y crónicos
3. Linfopenia (alefacept) o trombocitopenia (efalizumab)
4. Insuficiencia cardiaca (anti TNF: etanercept e infliximab)
5. Presencia de enfermedades desmielinizantes y/o autoinmunes
6. Reacción adversa previa a la administración del biológico.

Los principales efectos adversos señalados para estas terapias se encuentran divididos en el síndrome de liberación de citocinas y los debidos a la inmunosupresión que ocasionan, con subdivisiones señaladas a continuación:⁴⁵

SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS

- Fiebre
- Hipertensión
- Cefalea
- Erupción cutánea
- Síntomas abdominales

INMUNOSUPRESIÓN

- Infecciones agudas y crónicas principalmente tuberculosis pulmonar y algunas micosis profundas (relacionados principalmente con agentes anti-TNF α)
- Desarrollo de cáncer (linfomas)

CUADRO V. TERAPIAS BIOLÓGICAS APLICADAS EN MÉXICO PARA LA PSORIASIS.

Tratamiento	Dosificación	Contraindicaciones	Nivel de evidencia
Efalizumab ³²	1 mg/kg, SC semanal	Infecciones (tuberculosis, etc.), tumores malignos, trombocitopenia	I
Etanercept ³³	25 mg SC dos veces por semana	Infecciones severas, alteraciones neurológicas severas (epilepsia), pancitopenia, tumores malignos	I
Infliximab ³⁴	5-10 mg/kg a las semanas 0, 2, 6 en infusión intravenosa para 2 h	Reacciones locales debidas a la infusión, infecciones severas, tumores malignos, insuficiencia cardiaca	I

Los diferentes tratamientos, tanto sistémicos como biológicos pueden ser usados de primera elección en pacientes con psoriasis de moderada a severa.

BENEFICIOS DE LA TERAPIA BIOLÓGICA

Dentro de los beneficios de la terapia biológica en psoriasis severa, consideramos en primer lugar la rapidez de acción, sobre todo cuando se compara con las terapias sistémicas tradicionales.¹⁵ Tiene pocos efectos colaterales.⁴⁵ Las interacciones medicamentosas son nulas.¹⁶ Puede ser usado con seguridad en mujeres en edad fértil, aunque no se recomienda su uso durante el embarazo.⁴⁶ En estos tratamientos, una de las ventajas más conocidas, es que puede utilizarse como monoterapia,⁴⁷ o en combinación con otros fármacos, fundamentalmente con terapias sistémicas.^{48,49} Las terapias biológicas influyen de manera exitosa en la calidad de vida, con rapidez en el control de la enfermedad, aunque a largo plazo no parece haber ninguna diferencia.

Puede usarse con seguridad y eficacia en psoriasis y artritis psoriásica,⁴⁷ con duración de tratamiento similar en ambas y con los mismos riesgos de efectos colaterales. Además puede usarse cuando el paciente presenta trastornos metabólicos que impiden el consumo de terapias sistémicas como corticosteroides (diabetes mellitus, hepatopatías crónicas y neuropatías terminales).⁴⁹

DETERMINACIÓN DEL PRONÓSTICO Y FACTORES QUE LO MODIFICAN

Durante el interrogatorio inicial del paciente y en cada una de las visitas posteriores de seguimiento, se busca identificar indicadores que ayudan a elegir un tratamiento más específico y utilizar la terapia de combinación⁴⁹ y rotacional^{50,51} que va dirigida a evitar este tipo de factores (*Cuadro VI*).

Los factores asociados a mal pronóstico en el tratamiento de la psoriasis incluyen el alto requerimiento o demanda terapéutica que implica una dificultad para adecuar un tratamiento para el nivel de severidad del padecimiento y que exige medicamentos no indicados habitualmente para la severidad de la enfermedad, debido a recaída o recidiva. La falta de apego o adherencia al tratamiento que puede deberse a estilos de vida del paciente (alcoholismo) y a factores incluidos en la historia natural de la enfermedad como la alteración de la calidad de vida y los trastornos depresivos. La automedicación es otro factor de mal pronóstico. Las infecciones concomitantes, enfermedades crónico-de-

generativas, trastornos nutricionales, antecedentes de mala respuesta al tratamiento o uso de esteroides sistémicos se contemplan como indicadores de mala evolución en la psoriasis.

MANEJO EN EL CASO DE FRACASO DEL TRATAMIENTO

En el caso de fracaso del tratamiento tanto a terapia sistémica como biológica, obliga al clínico a revalorar al paciente con psoriasis.

Se establece como Declaración de Consenso: Recomendaciones a seguir en caso de fracaso del tratamiento:

- Revaloración clínica e incluso histopatológica del paciente, para demostrar que efectivamente tiene psoriasis
- Emplear otra alternativa entre los tratamientos sistémicos disponibles (alternancia de tratamientos)
- Combinación de tratamientos (biológico + no biológico)

SUGERENCIAS DE PREVENCIÓN Y MANEJO DEL REBOLE

El rebote o exacerbación se define como el empeoramiento rápido del 125% o más del PASI inicial de la psoriasis al suspender el tratamiento. Se ha demostrado que la terapia biológica tiene tendencia a presentar en algunos casos rebote o exacerbación del cuadro cutáneo al ser suspendidos de manera súbita, por lo que en ocasiones los pacientes que lo presentan se ven muy afectados, llegando en algunos casos a un estado de eritrodermia con grave compromiso del estado general.

Se considera Declaración de Consenso las siguientes sugerencias con la finalidad de evitar la condición de rebote:

- Se ha comprobado que la alternancia de tratamientos, en este caso de biológicos, pueden reducir la frecuencia de rebote.^{50,51}
- Aunado a lo anterior, la alternancia de tratamientos debe ser cuando el medicamento a alternar ya se mantuvo el tiempo recomendado para alcanzar su efecto máximo.
- Combinándolo con otros agentes biológicos o no biológicos, antes de suspenderlo.⁴⁹

CUADRO VI. ESTRATEGIAS PARA INICIO DE LA VALORACIÓN Y EL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON PSORIASIS.

1. Diagnóstico y categorización del paciente con sospecha de psoriasis

- a. Historia dermatológica
- b. Exploración física detallada
- c. Toma de biopsia de piel
- d. Identificación de factores predisponentes y/o precipitantes
 - i. Antecedentes familiares de psoriasis
 - ii. Infecciones faríngeas de repetición
 - iii. Enfermedades virales
 - iv. Consumo de fármacos (litio, cloroquina, etc.)
 - v. Diabetes mellitus
 - vi. Alcoholismo
 - vii. Tabaquismo
 - viii. Obesidad
 - ix. Embarazo
 - x. Quemaduras solares
 - xi. Estrés psicológico
 - xii. Presencia o exacerbación de lesiones en invierno
- e. Clasificación del caso
 - i. Niveles de severidad (en base a criterios establecidos (*Cuadro I*)
 - 1. Leve
 - 2. Moderado
 - 3. Severo
 - ii. Variedad de psoriasis
 - 1. En placa o vulgar
 - 2. En gotas
 - 3. Pustulosa
 - a. Localizada
 - b. Generalizada
 - 4. Eritrodérmica
 - 5. Palmoplantar
 - 6. Cualquier tipo asociada a artritis
 - 7. En piel cabelluda
 - 8. Ungueal
 - 9. Invertida
- f. Número de recaídas y con qué tratamiento
- g. Enfermedades o estados comórbidos

2. Establecimiento del pronóstico

- a. Paciente de alta demanda o requerimiento terapéutico
- b. Falta de adherencia o apego al tratamiento
- c. Alcoholismo
- d. Infecciones frecuentes fundamentalmente bacterianas
- e. Pacientes con enfermedad crónico-degenerativa comórbida
- f. Pacientes psiquiátricos
- g. Antecedentes de recaídas durante el tratamiento
- h. Uso crónico y/o altas dosis de esteroides sistémicos

3. Elección del plan terapéutico al clasificar el caso (*Cuadro II*)

4. Elección del plan terapéutico en fases severas de la psoriasis

CUADRO VI. ESTRATEGIAS PARA INICIO DE LA VALORACIÓN Y EL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON PSORIASIS (continuación)

- a. Formas pustulosas
- b. Forma eritrodérmica

5. Plan terapéutico en caso de artritis psoriásica

- a. Manejo conjunto con reumatología

6. Recomendaciones generales

- a. Obtener la seguridad diagnóstica
- b. Monitorización clínica y, en caso de requerirlo, laboratorial de manera mensual
- c. En terapias sistémicas considerar la combinación de fármacos
- d. Evitar el uso de esteroides sistémicos
- e. Considerar apoyo hospitalario en casos severos

Cuando el rebote ya se presentó, se sugieren las siguientes medidas:

- **Cambiar a otro agente biológico**
- **Emplear tratamientos sistémicos (no biológicos)**
- **Combinar agentes biológicos y no biológicos**
- **Valorar el uso de esteroides sistémicos**

MANEJO DE LAS FORMAS PUSTULOSA GENERALIZADA Y ERITRODÉRMICA DE LA PSORIASIS CON TERAPIAS BIOLÓGICAS

El uso de las terapias biológicas en el manejo de formas severas de psoriasis como la pustulosa generalizada y la eritrodermia, es controversial. Lo anterior porque no hay estudios controlados y aleatorizados al respecto, la mayor parte de lo reportado se limita a casos aislados. No obstante, también se ha descrito recidivas de las formas severas de la psoriasis (pustulosa generalizada y eritrodermia), cuando de forma brusca, se suspende el tratamiento con terapias biológicas.⁵²

Se considera Declaración de Consenso lo siguiente: En México, no se tiene experiencia en el uso de las terapias biológicas en estas formas severas de psoriasis. Sólo se reporta un caso anecdotico de manejo de una eritrodermia psoriásica con etanercept. Finalmente, esta terapia se considera como una opción en caso de eritrodermia o forma pustulosa generalizada recalcitrante o recidivante.

COSTO-BENEFICIO DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN MÉXICO

En la actualidad, el aspecto fármaco económico es fundamental al asignar una determinada terapéutica, ya que con

base a ello se fomenta el cumplimiento del paciente con el tratamiento. Los estudios fármaco-económicos indican que el costo-efectividad de los diferentes tratamientos de la psoriasis, deben dividirse en grupos de líneas de tratamiento, por ejemplo, en el caso de la forma severa de la enfermedad, los tratamientos que ofrecen mayor eficacia y seguridad con menor costo son quizás la fototerapia con sus modalidades. En el caso de la terapia biológica, su costo-efectividad o costo-beneficio no está aún establecido en forma metodológicamente apropiada.⁵³

En nuestro país no hay estudios fármaco-económicos que permitan hacer comparaciones y establecer conclusiones entre los diversos tratamientos en psoriasis. Hace falta realizar este tipo de estudios, que ayudarían a valorar estas terapias en el país y adquirir la experiencia necesaria para el manejo del paciente con psoriasis de moderada a severa.

CONCLUSIONES

Dentro de las diferentes modalidades de tratamientos que la práctica dermatológica tiene, la terapia biológica puede ser incluida para el manejo de pacientes con psoriasis de moderada a severa. La experiencia en México con terapia biológica aún es escasa. La expectativa que se tiene en México con relación al uso y eficacia de estos tratamientos es buena.

BIBLIOGRAFÍA

1. Koo JY. Current consensus and update on psoriasis therapy: a perspective from the U.S. *J Dermatol* 1999; 26: 723-33.
2. Koo J, Kozma CM, Reinke K. The development of a disease-specific questionnaire to assess quality of life for psoriasis pa-

- tients: an analysis of the reliability, validity, and responsiveness of the Psoriasis Quality of Life Questionnaire. *Dermatol Psychosom* 2002; 3: 171-9.
3. Krueger GG, Feldman SR, Camisa C, et al. Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: what defines mild, moderate, and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 281-5.
 4. Kirby B, Fortune DG, Bhushan M, Chalmers RJ, Griffiths CEM. The Salford Psoriasis Index: an holistic measure of psoriasis severity. *Br J Dermatol* 2000; 142: 728-32.
 5. Fortune DG, Main CJ, O'Sullivan TM, Griffiths CEM. Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis specific stress. *Br J Dermatol* 1997; 137: 755-60.
 6. Zachariae R, Zachariae H, Blomqvist K, et al. Quality of life in 6497 Nordic patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1006-16.
 7. Richards HL, Fortune DG, O'Sullivan TM, Main CJ, Griffiths CEM. Patients with psoriasis and their compliance with medication. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 581-3.
 8. Hermansen SE, Helland CA, Finlay AY. Patients' and doctors' assessment of skin disease handicap. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 249-50.
 9. Vardy D, Besser A, Amir M, Gesthalter B, Biton A, Buskila D. Experiences of stigmatization play a role in mediating the impact of disease severity on quality of life in psoriasis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 736-42.
 10. Renzi C, Picardi A, Abeni D, et al. Association of dissatisfaction with care and psychiatric morbidity with poor treatment compliance. *Arch Dermatol* 2002; 138: 337-42.
 11. Richards HL, Fortune DG, O'Sullivan TM, Main CJ, Griffiths CEM. Patients with psoriasis and their compliance with medication. *J Am Acad Derm* 1999; 41: 581-3.
 12. van de Kerkhof PC, Steegers-Theunissen RP, Kuipers MV. Evaluation of topical drug treatment in psoriasis. *Dermatology* 1998; 197(1): 31-6.
 13. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, et al. Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S66-77.
 14. Spuls PI, Witkamp L, Bossuyt PM, et al. A systematic review of five systemic treatments for severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1997; 137: 943-9.
 15. Sterry W, Barker J, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *British Journal of Dermatology* 2004; 151 (Suppl. 69): 3-17.
 16. 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: 351-6.
 17. Pasic A, Grahovac B, Lipozencic J, Kastelan M, Kostovic K, Ceovic R. The genetics of psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2004; 12(1): 18-25.
 18. Naldi L. Epidemiology of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3(2): 121-8.
 19. Trujillo IA, Díaz-García MA, Torres-Gemeil O, Torres-Barbosa F, Falcón-Lincheta L, Pérez-Hernández M. Psoriasis Vulgar. Estudio descriptivo de 200 pacientes. *Rev Cubana Med* 2002; 41(1): 12-5.
 20. Bowcock AM, Cookson WO. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2004 Apr 1; 13 Spec No 1: R43-55.
 21. Murak-Kozanecka E, Rabe-Jablonska J. Prevalence and type of dermatologic disorders in psychiatric patients treated with psychotropic drugs. *Psychiatr Pol* 2004; 38(3): 491-505.
 22. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26(4): 314-20.
 23. Krueger GG, Duvic M. Epidemiology of psoriasis: clinical issues. *J Invest Dermatol* 1994; 102(6): 14S-18S.
 24. Raychaudhuri SP, Gross J. Psoriasis risk factors: role of lifestyle practices. *Cutis* 2000; 66(5): 348-52.
 25. Namazi MR. Why is psoriasis uncommon in Africans? The influence of dietary factors on the expression of psoriasis. *Int J Dermatol* 2004; 43(5): 391-2.
 26. Gupta MA, Gupta AK. Age and gender differences in the impact of psoriasis on quality of life. *Int J Dermatol* 1995; 34(10): 700-3.
 27. Lebwohl M, Ali JY. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487-98.
 28. Lauharanta J. Phototherapy. *Clin Dermatol* 1997; 15: 769-80.
 29. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, et al. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 464-75.
 30. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach H, et al. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 478-85.
 31. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, et al. Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: S66-S77.
 32. Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 3073-80.
 33. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1627-32.
 34. Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, et al. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 829-35.
 35. Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2 Suppl): S78-86.
 36. Rich SJ, Bello-Quintero CE. Advancements in the treatment of psoriasis: role of biologic agents. *J Manag Care Pharm* 2004; 10(4): 318-25.
 37. Yosipovitch G, Tang MB. Practical management of psoriasis in the elderly: epidemiology, clinical aspects, quality of life, patient education and treatment options. *Drugs Aging* 2002; 19(11): 847-63.
 38. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis, the new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 2002; 138: 657-63.
 39. Gottlieb AB. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2 Suppl): S112-7.
 40. Ljung T, Karlen P, Schmidt D, Hellstrom PM, Lapidus A, Janczewska I, Sjogqvist U, Lofberg R. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004; 53(6): 849-53.

41. Stern R, Wolfe F. Infliximab dose and clinical status: results of 2 studies in 1642 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31(8): 1538-45.
42. Baumgartner SW, Fleischmann RM, Moreland LW, Schiff MH, Markenson J, Whitmore JB. Etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis with recent onset versus established disease: improvement in disability. *J Rheumatol* 2004; 31(8): 1532-7.
43. Jarrett SJ, Cunnane G, Conaghan PG, Bingham SJ, Buch MH, Quinn MA, Emery P. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy-induced vasculitis: case series. *J Rheumatol* 2003; 30(10): 2287-91.
44. Whitmore ES. Appropriate use of alefacept therapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2004; 140(2): 239-40.
45. Weinberg JM. An overview of infliximab, etanercept, efalizumab, and alefacept as biologic therapy for psoriasis. *Clin Ther* 2003; 25(10): 2487-505.
46. Weinberg JM, Tetrone WD. Biologic therapy for psoriasis: the T-cell-targeted therapies efalizumab and alefacept. *Cutis* 2003; 71(1): 41-5.
47. Weinberg JM, Saini R. Biologic therapy for psoriasis: the tumor necrosis factor inhibitors infliximab and etanercept. *Cutis* 2003; 71(1): 25-9.
48. Saporito FC, Menter MA. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(2): 301-9.
49. Lebwohl M. Combining the new biologic agents with our current psoriasis armamentarium. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2 Suppl): S118-24.
50. van de Kerkhof PC. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol*. 2001; 26(4): 356-61.
51. Weinstein GD, White GM. An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28(3): 454-9.
52. Gaylor ML, Duvic M. Generalized pustular psoriasis following withdrawal of efalizumab. *J Drugs Dermatol* 2004; 3(1): 77-9.
53. Feldman SR, Garton R, Averett W, Balkrishnan R, Vallee J. Strategy to manage the treatment of severe psoriasis: considerations of efficacy, safety and cost. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4(9): 1525-33.