

Nueva y prometedora opción en psoriasis: **la terapia biológica**

**Nelly Alejandra
Espinoza-González,¹
Maira Herz-Ruelas,
Jorge
Ocampo-Candiani,¹
Remigio
González-Soto²**

¹Servicio de
Dermatología, Hospital
Universitario,
Universidad Autónoma
de Nuevo León
Monterrey, Nuevo León
²Departamento de
Dermatología, Hospital
de Maestros Sección 50,
Sindicato Nacional de
Trabajadores de la
Educación

Comunicación con:
Nelly Alejandra
Espinoza-González.
Tels: (81) 8348 1465
y 8346 7800,
extensión 198.
Correo electrónico:
nelly.espinoza@dermatologia-
uanl.com;
nelly.espinoza@gmail.com

RESUMEN

Los hallazgos histológicos e inmunológicos en psoriasis han conllevado al desarrollo de las terapias biológicas para su tratamiento. Los agentes biológicos se pueden clasificar según su estructura en proteínas recombinantes humanas, anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión. Actualmente se cuenta con cinco fármacos biológicos aprobados por la *Food and Drug Administration* para su uso en psoriasis, sin embargo, continúan realizándose estudios de investigación para la implementación de otros. Es importante familiarizarse con los fármacos biológicos entendiendo sus mecanismos de acción y sus efectos adversos para así ofrecer la alternativa más adecuada para los pacientes. Los avances en biotecnología nos ofrecen nuevas estrategias que actúan en el sistema inmune. La experiencia clínica en el uso de terapias biológicas en dermatología es relativamente limitada y existe necesidad de definir mejor qué pacientes son candidatos a recibir estos medicamentos. En un futuro será interesante estudiar la combinación de tratamientos biológicos con los medicamentos tradicionales para aumentar la eficacia, limitar la toxicidad y reducir los costos.

SUMMARY

The histologic and immunologic findings on psoriasis have led to the development of biologic therapies for its treatment. Biologic therapies are classified according to their structure as recombinant human proteins, monoclonal antibodies, and fusion proteins. Currently there are five biological drugs approved by the Food and Drug Administration for the treatment of psoriasis; however research studies are being performed to implement a few others. It is important to be familiarized with biological drugs, understand their mechanisms of action, and their adverse effects in order to be able to provide patients the most adequate therapeutical alternative. Advances in biotechnology provide new strategies that act on the immune system. The clinical experience using biological therapies in dermatology is relatively limited and there is a need to define which patients are candidates to receive these drugs. The combination of biologic treatments with traditional drugs needs further research since this could enhance their benefits, limit their toxicity, and reduce costs.

Recibido: 27 de marzo de 2007

Aceptado: 21 de enero de 2008

Introducción

La psoriasis fue descrita por primera vez por Ferdinand von Hebra en 1841 como una enfermedad cutánea caracterizada por su naturaleza crónica recurrente y presentación clínica variable.¹ Por su topografía es una dermatosis localizada, diseminada o generalizada bilateral, con tendencia a la simetría, que predomina en piel cabelluda, prominencias óseas (codos y rodillas), región sacra y superficies extensoras; en ocasiones en región umbilical, palmas, plantas, geni-

tales y pliegues de flexión (psoriasis invertida). De acuerdo a su morfología es una dermatosis caracterizada por placas eritematosas de bordes definidos, de forma y tamaño variables, revestidas por escamas blancas o plateadas de aspecto yesoso que pueden cubrir la totalidad de las lesiones o solo una parte. En la piel cabelluda generalmente se limita a la línea de implantación del cabello, en forma de casquete o se puede observar en zonas aisladas.

Aunque se considera común, se estima una prevalencia mundial de 2 %, que varía en luga-

Palabras clave

- ✓ psoriasis
- ✓ terapia biológica
- ✓ etanercept
- ✓ efalizumab
- ✓ infliximab
- ✓ alefacept
- ✓ adalimumab

Key words

- ✓ psoriasis
- ✓ biological therapy
- ✓ TNFR-Fc fusion protein
- ✓ efalizumab
- ✓ infliximab
- ✓ alefacept
- ✓ adalimumab

res como las Islas Faroe (2.8 %)³ y Europa (1.5 %).^{4,5} Ocupa aproximadamente 2 % de la consulta dermatológica en México, siendo una de las 20 dermatosis más frecuentes. Esta enfermedad no tiene predilección por algún sexo y predomina entre la segunda y cuarta décadas de la vida. Se ha informado hasta 10 a 15 % de afección en niños. Hasta 33 % presenta manifestaciones clínicas antes de los 20 años y 77 % formas leves y el resto moderadas.²

Se reconoce que se trata de una enfermedad multifactorial, por lo que se ha postulado que intervienen factores genéticos, de regulación de queratinocitos, alteraciones neurógenas y alteraciones inmunitarias; la idea más aceptada es la última.

Dentro de esta teoría se enfatiza la acumulación y activación de los linfocitos T y otras células inflamatorias, un aumento en la producción de citocinas y quimiocinas, la interacción de éstas con las moléculas de adhesión en el reclutamiento de linfocitos tejido-específicos, así como la presencia de ciertos trastornos en el metabolismo del ácido araquidónico (por aumento en la vía de la lipooxigenasa). Los leucotrienos actúan como quimiotácticos de los neutrófilos (lo cual explica el inicio y persistencia de las manifestaciones clínicas de la psoriasis). Numerosos estudios han identificado al factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) como una citocina particularmente importante en la regulación de la cascada inflamatoria en psoriasis.⁶

Existen factores asociados con la exacerbación o mejoría de la psoriasis. Se observa mejoría en verano y deterioro en invierno. El trauma físico puede desencadenar lesiones (fenómeno de Koebner) debido a la liberación de citocinas pro inflamatorias,¹ así como la fototerapia y el tratamiento con antralina si se aplican agresivamente (al utilizar dosis altas iniciales por el potencial pro inflamatorio involucrado).² Las infecciones relacionadas principalmente son las del tracto respiratorio superior (estreptocócicas). En personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana es importante descartar que no sea un eccema seborreico. El alcohol y los medicamentos también pueden precipitar o exacerbar esta enfermedad; así como los β -bloqueadores, litio, antipalúdicos, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, tetraciclinas, interferones, etcétera.

Histopatología

La placa eritematoescamosa típica se caracteriza por hiperproliferación de queratinocitos epidérmicos, hiperqueratosis, infiltración de inmunocitos y angiogénesis. Estos cambios ocasionan engrosamiento y descamación de la piel eritematosa. Se ha observado que la actividad mitótica basal de los queratinocitos está aumentada hasta 50 veces, y que la migración de la capa basal a la capa córnea tiene una duración de tres a cinco días.

Existe también diferenciación alterada caracterizada por ausencia focal de capa granulosa en epidermis, paraqueratosis y presencia de núcleos en la capa córnea engrosada.

La epidermis en la piel psoriática presenta acantosis con elongación de las papilas epidérmicas, aumento en el número de los vasos sanguíneos e infiltrado leucocitario mixto en dermis y epidermis. Se pueden observar además granulocitos neutrofilicos que migran a la epidermis y forman los "microabscesos de Munro" por debajo del estrato córneo. La expresión focal de la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM1) en la epidermis de la piel con psoriasis indica la activación de los queratinocitos. También se observan abundantes linfocitos T en dermis y epidermis. Se cree que ICAM1, la integrina α E (CD103) β 7 y otros receptores de adhesión contribuyen al reclutamiento de los linfocitos patogénicos de la piel psoriática.⁶

Características inmunológicas

En esta enfermedad se encuentra una reacción antibacteriana estéril de la piel mediada por linfocitos T específicos para estreptococo, los cuales tienen una reacción cruzada con antígenos de la piel. En esta reacción participan IL1, IL2, IL4, IL5, IL7, IL10, FNT α , IFN γ , hemopoyetina, factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos, factores de crecimiento y endotelina-1, así como los eicosanoides.

Para generar una respuesta cutánea de las células T, las células presentadoras de antígeno (células de Langerhans en la epidermis) toman y procesan autoantígenos y migran a los ganglios linfáticos regionales. Se ponen en contacto con los linfocitos T previamente no estimulados y los activan. Según la teoría putativa, las células

de Langerhans presentan los antígenos mediante las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) a los receptores de las células T. Se transmiten señales adicionales a través de las interacciones de las moléculas coestimuladoras con sus ligandos, como el CD2 con CD58, CD28 con CD80 o CD86, o con ambos. Después de las señales activadoras, las células T se diferencian en células T de memoria y expresan los receptores para los antígenos asociados a linfocitos cutáneos (CLA). Una vez activadas las células T reingresan a la circulación y se extravasan, especialmente en los sitios de inflamación cutánea. Allí las células T ejercen sus funciones efectoras, las cuales incluyen la secreción de citocinas proinflamatorias. La psoriasis se caracteriza por una respuesta crónica persistente de las células T efectoras.

La transición de la piel normal a la lesión psoriática completamente desarrollada es orquestada por interacciones complejas de varias citocinas y quimiocinas. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el FNT α estimulan la angiogénesis y al mismo tiempo la IL1 activa las células cebadas, el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) activa los neutrófilos, el factor de crecimiento nervioso favorece el crecimiento de los nervios cutáneos, y tanto IL6 como el factor de crecimiento transformante α promueven la proliferación de queratinocitos. Las quimiocinas cutáneas atrayentes de células T (CTACK) contribuyen al reclutamiento epidérmico de células T. El proceso de inflamación puede ser aumentado por RANTES (células T normales secretadas, expresadas y reguladas en activación) y la proteína quimiotáctica de los monocitos 1 (MCP1); éstas atraen a las células cebadas a la piel psoriática. Dentro de las escamas de las lesiones de psoriasis existe un alto contenido de IL8 y la citocina relacionada al crecimiento (GRO α), ambas son parte de las quimiocinas atrayentes de neutrófilos que contribuyen a la formación de los microabscesos de Munro. La hiperproliferación de los queratinocitos también parece ser inducida por IL8 y GRO α .^{6,7}

Actualmente la psoriasis se concibe como un padecimiento autoinmune. Los avances en el entendimiento de su etiopatogenia han conducido al desarrollo de terapias específicas dirigidas contra células o moléculas del sistema inmune que inducen o perpetúan las lesiones de psoriasis.

Fármacos biológicos

Desde la década pasada, la psoriasis es la enfermedad de la piel en la que se ha desarrollado más investigación médica. Como resultado del conocimiento de su patogénesis, aumentó la investigación y surgieron nuevos medicamentos: los fármacos biológicos. Éstos se clasifican de acuerdo con su estructura, la cual se denota en la terminación de su nomenclatura: ximab-anticuerpo monoclonal quimérico (infliximab); zumab-anticuerpo monoclonal humanizado (efalizumab); umab-anticuerpo monoclonal humano (adalimumab); cept-proteína de fusión (alefacept y etanercept). De acuerdo con su mecanismo de acción se dividen en cuatro grupos según la estrategia que emplean para su efecto (cuadro I).⁸⁻¹⁰

Previo al inicio del tratamiento con un agente biológico, se recomienda realizar una valoración basal para tratar de reducir al máximo el riesgo de efectos adversos. Deberán realizarse intradermorreacciones (tuberculina, coccidioidina, candidina), ELISA para identificación del virus de inmunodeficiencia humana, panel viral para hepatitis B y C, exámenes generales que incluyan biometría hemática con diferencial, perfil con química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático; examen general de orina, telerradiografía de tórax y prueba inmunológica de embarazo en caso de requerirse; todo esto aunado a una minuciosa historia clínica y exploración física.

Agentes antiFNT

El factor de necrosis tumoral (FNT) tiene un papel crucial en la psoriasis. Es responsable de los cambios inflamatorios en la piel y es un factor en la activación de quimiocinas y citocinas que inducen esta enfermedad. La reducción del FNT debe mejorar notablemente las manifestaciones de la piel y extracutáneas. Varios agentes antiFNT se han desarrollado en los últimos años y algunos se han estudiado en psoriasis, proporcionando evidencia de la eficacia de estos tratamientos en dicha enfermedad;⁸ etanercept e infliximab están aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) y la Secretaría de Salud para su uso en el tratamiento de la psoriasis. Actualmente se están llevando a cabo estudios

fase III con adalimumab con la finalidad de obtener la aprobación de su uso en esta enfermedad. Existen ciertas condiciones en las que se debe tener precaución al elegir tratamiento con un agente antiFNT por ejemplo: reactivación de una tuberculosis latente, desarrollo de una infección oportunista, riesgo de neoplasias, enfermedades desmielinizantes y cardiopatía congestiva. Además, los pacientes sometidos a tratamiento con estos agentes terapéuticos deben evitar el uso de vacunas vivas o vivas atenuadas.

Etanercept

Es un receptor soluble recombinante humano del FNT (FNT_r) aprobado por la FDA para uso en psoriasis desde abril de 2004. Es una proteína de fusión dimérica compuesta por la porción extracelular del FNT_r p75 humano, ligada a la porción Fc (fracción constante) de una inmunoglobulina humana tipo 1 (IgG1). La acción primaria del etanercept es ligarse e inactivar al FNT soluble y unido a las células, así como inactivar la linfotóxina alfa. Un estudio clínico fase II aleatorizado, doble ciego, controlado contra placebo, evaluó su eficacia como monoterapia en pacientes con psoriasis en placa con más de 10 % de superficie corporal afectada. Participaron 112 pacientes a los que se les administró placebo o 25 mg de etanercept subcutáneo dos veces por semana por espacio de 24 semanas. El criterio primario de valoración de eficacia era alcanzar una mejoría en el PASI (índice de área y severidad de la psoriasis) de 75 % respecto a la evaluación basal (respuesta PASI

75). A las 12 semanas, 30 % del grupo de etanercept alcanzó PASI 75 *versus* 2 % del grupo placebo. A la semana 24, 56 % de pacientes con etanercept alcanzó PASI 75 *versus* 5 % del grupo placebo ($p < 0.001$). Se observó que los índices de calidad de vida también mejoraron estadísticamente. Se observó falla al tratamiento (mejoría en el PASI < 50 %) en 23 % de los participantes en el estudio. Los eventos adversos fueron similares en ambos grupos, siendo leves. Se informaron cinco eventos adversos serios (dos con etanercept y tres con placebo), no relacionados con los esquemas. Los eventos adversos observados más frecuentemente fueron reacciones leves en el sitio de inyección e infecciones del tracto respiratorio superior.¹¹

Otros parámetros investigados fueron mejoría en el porcentaje promedio del PASI, en la evaluación global por el médico y en la evaluación global por el paciente, las cuales fueron significativamente diferentes entre los grupos tratados con etanercept y el grupo control. La calidad de vida, evaluada con el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI, *Dermatology Life Quality Index*) mejoró rápidamente en los pacientes con etanercept, y a las 24 semanas los pacientes mostraron mejoría promedio de 64 %, comparado con 7 % del grupo control ($p < 0.001$).¹¹

Otro estudio fase III más amplio registró resultados similares. Se utilizó placebo, 25 mg de etanercept una vez por semana (esquema QW, *once weekly*), 25 mg de etanercept dos veces por semana (esquema BIW, *biweekly*), o 50 mg de etanercept dos veces por semana durante 24 semanas; se observó mejoría de más de 50 % en el grupo tratado con el esquema QW, 62 % en el tratado con BIW y 71 % en el tratado con 50 mg de etanercept. El criterio primario de valoración de eficacia, una respuesta PASI 75 a la semana 24, fue alcanzado por 25 % de los tratados con QW, 44 % de los tratados con BIW y 59 % tratado con 50 mg de etanercept. También a las 24 semanas, 26 % de los tratados con QW, 39 % de los tratados con BIW y 55 % de los tratados con 50 mg alcanzaron un estado de “limpios” o “casi limpios”.

También se observó mejoría en la calidad de vida en 54 % de los tratados con QW, 59 % de los tratados con BIW, y en 74 % con 50 mg.

El perfil de seguridad fue bueno, presentando solo diferencias significativas con el placebo en las reacciones en el sitio de inyección.¹²

Cuadro III
Estrategias de acción de los tratamientos biológicos para psoriasis

	Mecanismo de acción	Biológico
Estrategia 1	Eliminación de células T patógenas	Alefacept,* denileukin, diftixox, siplizumab
Estrategia 2	Inhibición de la activación y migración de células T	Efalizumab,* daclizumab, IDEC-114, siplizumab
Estrategia 3	Desviación inmune	Oprelvekin, tenovil
Estrategia 4	Bloqueo/reducción de la actividad de citocinas inflamatorias	Etanercept,* infliximab,* adalimumab, ABX-IL8, HuZAF

*Aprobados por la FDA para su uso en psoriasis

Infliximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico (origen 75 % humano y 25 % murino), aprobado el 27 de septiembre de 2006 por la FDA para su uso en psoriasis. Este fármaco se une específicamente al factor de necrosis tumoral humano, y está compuesto de dos regiones: una humana constante y una murina variable. Neutraliza la actividad biológica del FNT α , al unirse con alta afinidad a las formas solubles y transmembrana de éste, e inhibiendo la unión del FNT α a sus receptores. También inhibe la producción de otras citocinas inflamatorias, reduciendo la infiltración celular y eventualmente la proliferación de los queratinocitos. Está indicado y aprobado para el tratamiento de otros padecimientos inflamatorios como artritis reumatoide moderada a severa y enfermedad de Crohn.¹³ Infliximab se administra mediante infusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada ocho semanas.

Chaudhuri y colaboradores realizaron un estudio doble ciego, controlado contra placebo, con 33 pacientes con psoriasis en placas de moderada a severa, con al menos una superficie corporal afectada de más de 5 %, con más de seis meses de evolución.¹⁴ A los pacientes se les administró placebo *versus* 5 o 10 mg/kg de infliximab en las semanas 0, 2 y 6. Se evaluó la eficacia utilizando valoración global por el médico. A la semana 10, nueve de 11 pacientes, 82 % del grupo con 5 mg/kg respondieron al tratamiento (bueno, excelente o limpio según la evaluación global por el médico), mientras que solo dos de 11 (18 %) de los que utilizaron placebo y hasta 10 de 11 (91 %) de los que utilizaron 10 mg/kg tuvieron los mismos resultados. Al evaluarlos con el PASI se encontró que 82 % de los tratados con 5 mg/kg obtuvo al menos un PASI 75, mientras que de los tratados con 10 mg/kg, 73 % alcanzó un PASI 75 *versus* 15 % del grupo placebo. La media para responder al tratamiento fue de cuatro semanas. No se informaron eventos adversos serios y fue bien tolerada la terapia con infliximab. Los autores concluyeron que los pacientes que recibieron infliximab como monoterapia experimentaron un alto grado de beneficio clínico y una respuesta rápida durante el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a severa, comparados con los pacientes que recibieron placebo.¹⁴

Schopf y colaboradores trataron ocho pacientes con psoriasis severa en un estudio clínico de fase abierta en la que se les administró 5 mg/kg de infliximab en infusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6. Se utilizó el PASI para evaluar la actividad de la enfermedad a las semanas 0, 2, 4, 6, 8, 10 y 14. El punto de corte de la fase de tratamiento fue a la semana 10 y a la semana 14 se realizó la visita de seguimiento. Entre las semanas 0 y 10 se registró casi 85 % de reducción en el promedio del PASI. A la semana 14, dos meses después de que los pacientes recibieron su última dosis de infliximab, el promedio del PASI se redujo considerablemente a 67 % del basal. Se observó disminución en el prurito de 2.5 ± 0.26 a la semana 10, y de 0.83 ± 11.3 a la semana 14. También que el engrosamiento epidérmico (acantosis) tendía a la normalidad, de 0.41 ± 0.06 en la semana 0, a 0.14 ± 0.02 en la semana 10. No se informaron eventos adversos solamente fatiga al momento de la infusión en algunas ocasiones.¹⁵

Ogilvie y colaboradores realizaron una investigación clínica en pacientes con afección cutánea y articular, en la que se administró infliximab en infusión a 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6; hubo mejoría significativa a la semana 10 en las manifestaciones articulares y en la piel con una disminución del PASI de hasta 80 %.¹⁶

Han sido reportados algunos casos aislados de uso de infliximab en psoriasis pustulosa refractaria a diferentes terapias (Newland y colaboradores), con mejoría significativa a 5 mg/kg.¹⁷ También O'Quinn y Miller reportaron dos pacientes con psoriasis recalcitrante a los que se les administró una dosis de infliximab, con disminución significativa de la enfermedad con seguimiento histológico posterior.¹⁸

El empleo es solo o en combinación con metotrexate, el cual ayuda a prevenir la formación de anticuerpos antiinfluximab. Se recomienda la administración por infusión intravenosa de dos horas, y repetir a las dos y seis semanas.

Existen algunas consideraciones que se deben tener en cuenta: la administración de esta infusión intravenosa debe ser hecha bajo estrecha supervisión médica en un hospital con equipo de emergencias disponible. El infliximab se ha asociado a eventos adversos: fiebre, escalofrío y, más raramente, dolor torácico, hipotensión y disnea. También se ha observado la formación de anticuerpos neutralizantes y los pacientes

Nelly Alejandra Espinoza-González et al.
Terapia biológica para psoriasis

pueden desarrollar enfermedad del suero algunos días después de la administración del medicamento. Se debe tener consideración especial de las infecciones, ya que existen múltiples reportes de reactivación de tuberculosis latente. Las infecciones son comunes en pacientes tratados con infliximab, sobre todo por que algunos reciben otras terapias inmunosupresoras. En estudios controlados no se ha observado riesgo mayor de infecciones serias.¹⁹ Las contraindicaciones son similares a las del resto de los antiFNT (cuadro II).²⁰ Lo mismo sucede con los efectos secundarios más frecuentes: tos, náusea o vómito, dolor abdominal, cefalea, fiebre, fatiga, debilidad muscular y reacciones relacionadas a la infusión.

Adalimumab

Es un anticuerpo monoclonal humano que se une al FNT α . Fue aprobado para artritis psoriática en octubre de 2005 y aunque no está aprobado para psoriasis cutánea, actualmente está siendo evaluado en estudios clínicos fase III para psoriasis en placa de moderada a severa.²¹ Los resultados de un estudio clínico multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado contra placebo, fueron presentados en la Sexagésima Segunda Reunión Anual de la Academia Americana de Dermatología (2004). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo ($n = 52$) o adalimumab a dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg cada dos semanas (EOW, $n = 46$), o una dosis inicial de 80 mg seguida de 40 mg cada semana (QW, $n = 50$), por 12 semanas. En las evaluaciones preliminares, 53 y 80 % de los pacientes que recibieron adalimumab EOW o QW, respectivamente, alcanzaron una respuesta PASI 75, en comparación con 4 % de los pacientes con placebo.²²

Un análisis secundario cuidadoso de estos datos sugiere que la eficacia real fue algunos puntos porcentuales más bajos (datos presentados en la Reunión de Otoño de la Academia Europea de Dermatología y Venereología en 2005). Los eventos adversos fueron similares a los observados con placebo, siendo más frecuentes cefalea, dolor en el sitio de inyección, náusea, elevación de los triglicéridos, tos, congestión nasal y fatiga. Fue más común el dolor en el sitio de inyección en el grupo tratado con 40 mg de adalimumab a la semana (12 %) que en el placebo (6 %).^{21,22}

La administración del fármaco es subcutánea, la vida media es de dos semanas y el efecto terapéutico es evidente entre las primeras 24 horas y una semana después de la primera administración, alcanzando efecto máximo después de una o dos semanas.

Efalizumab

El antígeno-1 asociado a la función leucocitaria (LFA1) consiste en una subunidad alfa (CD11a) y una subunidad beta (CD18) y se expresa en varios tipos celulares, incluyendo los linfocitos. Efalizumab es un anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado contra CD11a. Fue aprobado por la FDA en octubre de 2003. Al unirse al CD11a, efalizumab inhibe la interacción LFA1/ICAM1, evitando la unión de las células T a las células del endotelio vascular, inhibiendo de esta manera la migración de células T a la dermis y previniendo la activación de las células T. El efecto real es una reducción en la liberación de citocinas inflamatorias en la piel, que resulta en mejoría de la psoriasis. Se observa también disminución de la hiperplasia epidérmica, y de la expresión de queratina 16 en placas de psoriasis. No se ha observado que deplete los linfocitos. Efalizumab se administra por infusión subcutánea.^{23,24}

Múltiples estudios clínicos fase III han demostrado la eficacia, seguridad y beneficios en la calidad de vida relacionada a la salud (HRQOL) de la terapia con efalizumab SC por 12 semanas, en pacientes con psoriasis en placa de moderada a severa.

El estudio fase III que sirvió de sustento para la aprobación en Europa, evaluó la eficacia y seguridad de efalizumab a dosis de 1 mg/kg una vez por semana. De 556 pacientes adultos con psoriasis crónica en placa de moderada a severa (PASI basal > 12 y > 10 % de superficie corporal afectada) fueron aleatorizados en forma doble ciego para recibir efalizumab ($n = 369$) o placebo ($n = 187$) por 12 semanas. Posteriormente hubo una fase abierta en la que todos los pacientes elegibles recibieron efalizumab por 12 semanas más. Se observó un efecto benéfico relativo al tratamiento con efalizumab comparado con placebo a las 12 semanas, y el tratamiento prolongado confirmó un beneficio clínico adicional. El porcentaje promedio de mejoría en el

PASI respecto al basal aumentó de 52 % en la semana 12 a 67 % en la semana 24. El porcentaje promedio de mejoría en el PASI al parecer aumentó a través de las 24 semanas de duración del estudio, y no se observó evidencia de un efecto meseta.²⁵ Se realizaron dos estudios clínicos adicionales fase III similares que apoyaron la eficacia y seguridad de efalizumab por 24 semanas.

Un estudio abierto fase III evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad durante 36 meses de tratamiento continuo con efalizumab. Hasta el momento se han publicado los resultados de este estudio a las 60 semanas y a los 27 meses (108 semanas). En total, 339 pacientes con psoriasis en placa de moderada a severa recibieron 2 mg/kg de efalizumab semanalmente por 12 semanas. De los 308 pacientes que completaron el periodo inicial del tratamiento, 290 (94 %) alcanzaron un PASI 50 o una evaluación global por el médico de psoriasis leve, moderada o aclaramiento total de las lesiones a la semana 12, y se les permitió recibir tratamiento de mantenimiento con 1 mg/kg de efalizumab por semana por 33 meses adicionales (132 semanas). Al completar las primeras 12 semanas, 41 % de los pacientes alcanzó un PASI 75. Los resultados preliminares mostraron una respuesta PASI 75 en 49 % de los pacientes ($n = 339$) a las 60 semanas. Los resultados de este estudio apoyan la eficacia sostenida del tratamiento continuo hasta por 27 meses con efalizumab.²⁶

Los efectos adversos más comúnmente asociados a efalizumab después de las primeras dos dosis fueron síntomas agudos de cuadro gripal (cefalea, escalofrío, fiebre, mialgia, vómito y náusea).²⁷ Después de la tercera dosis y las subsecuentes, la incidencia de eventos adversos fue comparable a la observada en el grupo placebo. Los estudios a más largo plazo muestran datos similares. A la fecha no se ha observado toxicidad acumulada en órganos. Se han registrado casos de trombocitopenia y anemia hemolítica, así como de empeoramiento y cambios en la morfología de la psoriasis en 3 % de los pacientes tratados con efalizumab durante el tratamiento y en 14 % de los pacientes después de la interrupción abrupta del tratamiento. La probabilidad de rebote es inversamente relativa a la respuesta de PASI a la semana 12, 72 % de los pacientes que tuvieron rebote eran no respondedores y solo 10 % había alcanzado PASI 75. Rara vez se ha señalado instauración de artritis o empeoramiento de la mis-

ma. Después de 27 meses de tratamiento continuo, efalizumab no pareció estar asociado a aumento en el riesgo de infecciones oportunistas.^{26,28}

Alefacept

Las placas psoriáticas están caracterizadas por infiltración de linfocitos T efectores de memoria CD45RO. La proteína recombinante, alefacept se une al CD2 en los linfocitos T efectores de memoria, inhibiendo su activación. Alefacept es una proteína de fusión compuesta por el primer dominio extracelular del antígeno tipo 3, asociado a función leucocitaria (LFA3) y a la porción Fc (fracción constante) de una IgG1 humana. El medicamento fue aprobado para su uso en psoriasis en enero de 2003 y se administra por infusión intramuscular o intravenosa.²⁹ No se comercializa en México.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, Ellis y colaboradores³⁰ evaluaron alefacept en el tratamiento de 229 pacientes con psoriasis en placa, quienes recibieron alefacept intravenoso (0.025, 0.075, 0.150 mg/kg) o placebo semanalmente por 12 semanas con un seguimiento por 12 semanas más. Antes del tratamiento las puntuaciones de PASI eran en promedio entre 14 y

Cuadro II Precauciones para el uso de agentes biológicos

Agente	Precauciones-monitoreo
Etanercept	Infecciones, reactivación de tuberculosis latente, eventos neurológicos (enfermedad desmielinizante / convulsiones), discrasias sanguíneas, cardiopatía congestiva. <i>Categoría de embarazo B.</i>
Infliximab	Infecciones, tuberculosis, cardiopatía congestiva, reacciones secundarias a infusión-hipersensibilidad retardada, enfermedad del suero, anomalías hematológicas, vasculitis sistémica, toxicidad hepática. <i>Categoría de embarazo B.</i>
Adalimumab	Infecciones, tuberculosis, reacciones de hipersensibilidad, discrasias sanguíneas, toxicidad hepática. <i>Categoría de embarazo B.</i>
Efalizumab	Trombocitopenia, infecciones, exacerbación de psoriasis o cambios de morfología de las lesiones. <i>Categoría de embarazo C.</i>
Alefacept	Linfopenia, infecciones, toxicidad hepática. <i>Categoría de embarazo B.</i>

Se desconoce la excreción en leche materna de estos agentes biológicos. Criteria for Use of Biologic Agents for Psoriasis. Disponible en <http://www.pbm.va.gov/criteria/Biologics.pdf>

20. El alefacept fue bien tolerado. El promedio de reducción del PASI dos semanas después del tratamiento fue mayor en los grupos con alefacept (38, 53 y 53 %) que en el grupo placebo (21 %) ($p < 0.001$). Doce semanas después del tratamiento, 28 pacientes tratados con alefacept estaban sin lesiones o casi libres de lesiones de psoriasis; tres en el grupo placebo estaban sin lesiones o casi sin lesiones, todos habían recibido terapia sistémica adicional.

Alefacept redujo la cuenta de los linfocitos T efectores de memoria en la sangre periférica (CD45RO+), que se correlacionó con la mejoría de la enfermedad, concluyéndose que el tratamiento con alefacept por 12 semanas se asocia a mejoría en la psoriasis en placas. Se encontraron respuestas similares en el retratamiento, en el cual la mitad de los pacientes alcanzó una mejoría de más de 50 % y una quinta parte más de 75 %. Alefacept ataca selectivamente los linfocitos T efectores de memoria CD45RO+, lo cual sugiere que éstos tienen un papel importante en la patogénesis de la psoriasis.³⁰

En una investigación multicéntrica internacional aleatorizada de más de 500 pacientes, de tres brazos de estudio (15 mg de alefacept intravenoso QW por 12 semanas, 10 mg de alefacept intramuscular QW por 12 semanas o placebo), dos semanas después de la última dosis, 21 % de los pacientes tratados con 15 mg alcanzaron una respuesta PASI 75, en comparación con 5 % de los pacientes que recibieron placebo ($p < 0.001$).³¹ Esto contribuyó a que fuera aprobado anticipadamente por la FDA.

Respecto a los eventos adversos, alefacept se ha estudiado en más de 1500 pacientes y algunos han recibido hasta seis ciclos de tratamiento. A la fecha no se han observado datos clínicamente significativos de inmunosupresión o de enfermedades oportunistas, y no se ha reportado aumento en neoplasias. La FDA recomienda evaluar periódicamente el número de células T en pacientes tratados con alefacept.

Otros biológicos

Onercept

Es un receptor soluble FNT tipo 1 (p55) recombinante, completamente humano, que actúa como un agente antiFNT. Se realizaron estudios para evaluar su efectividad en artritis psoriática, y se inició un estudio fase III en el 2004 en psoriasis de moderada a severa. Los investigadores reportaron los casos de dos pacientes diagnosticados con sepsis, uno de los cuales falleció. Se determinó que la respuesta con onercept era menor de la observada en los estudios previos de fase II y con los otros tratamientos disponibles. Por esta desventaja en riesgo-beneficio se recomendó suspender el estudio.³²⁻³⁵

IDEC-114 galiximab

Anticuerpo monoclonal humanizado antiCD80. Se une a CD80, una molécula coestimuladora involucrada en la activación de células T (estrategia 2). Se han realizado estudios fase I-II, multidoses, multiesquemáticos, para encontrar la dosis adecuada de galiximab, evaluando seguridad, farmacocinética y actividad clínica. En un estudio de siete cohortes de cinco pacientes que recibieron galiximab por infusión intravenosa

Cuadro III Otros biológicos estudiados

Siplizumab MEDI-507 ^{34, 36}	Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra CD2 expresado en altas concentraciones en células T activadas que bloquea la coestimulación al inhibir la interacción CD2-LFA3 en la célula presentadora de antígeno. Podría producir remisiones clínicas prolongadas, actuando por medio de la estrategia 1, al igual que el alefacept o incluso por la estrategia 2. ³⁵ Sólo existen estudios de fase I-II.
Daclizumab ^{34,36}	Anticuerpo monoclonal humanizado antiCD25, aprobado por la FDA para la prevención de un rechazo renal agudo. Se une a la subunidad CD25 del receptor IL2 de células T, por lo tanto evita la proliferación de éstas (estrategia 2).
Oprelvekin ^{34,36}	Forma recombinante de IL11, aprobado por la FDA para el tratamiento de trombocitopenia inducida por quimioterapia. Se piensa que desvía la respuesta inmune de Th1 a una respuesta Th2 (estrategia 3). Estudios fase II para psoriasis y artritis reumatoide. ³⁶
Tenovii ³⁴	IL10 humana recombinante, vía subcutánea, que actúa por medio de la estrategia 3, disminuyendo las citocinas de la respuesta Th1. Estudios fase I- II. Reducción del PASI hasta en 55 %. ³⁵
ABX-IL8 ³⁴	Anticuerpo monoclonal humano diseñado para unirse a la porción libre IL8 y desactivarla en la piel (estrategia 4). Estudios fase II mostraron mejoría leve, por lo que se descontinuaron los estudios. ³⁵
HuZAF ³⁵	Anticuerpo monoclonal humanizado, que neutraliza una o más de las actividades del interferón gamma y bloquea los mediadores proinflamatorios y las citocinas (estrategia 4). Estudios fase I. ³⁵

en tres diferentes esquemas a diferentes dosis, se observó mejoría en la mayoría de las cohortes (> 50 % de disminución del PASI en 40 % de los pacientes), sin embargo, el nivel clínico de eficacia no fue suficiente para continuar los estudios después de la fase II.^{35,37}

Existen diversos productos biológicos en evaluación (cuadro III) y en cuanto al manejo de la psoriasis hay otras opciones como la combinación de productos biológicos con medicamentos convencionales en psoriasis, ya sea tópicos o sistémicos, que requieren mayor investigación para establecer su perfil de riesgo-beneficio.³⁷

Conclusiones

Los recientes avances en biotecnología han llevado a la proliferación de nuevas estrategias para actuar directamente en el sistema inmune. La combinación de los agentes biológicos con los medicamentos tradicionales podría brindar mayor beneficio, pero requiere mayor investigación. Aún no se cuenta con un tratamiento biológico eficaz en todos los pacientes con psoriasis y al igual que los beneficios, se deben valorar los efectos adversos.

La aprobación de las terapias biológicas moduladoras de células T como el alefacept y el efalizumab, los antagonistas de FNT α , como el etanercept y el infliximab, así como el estudio de otros antiFNT, como el adalimumab, representan avances significativos en el tratamiento de la psoriasis. Tienen diferentes perfiles de eficacia y seguridad, algunos de ellos sugieren que el producto biológico puede ser adecuado para administración continua a largo plazo brindando así a los dermatólogos nuevas opciones para el tratamiento de los pacientes con psoriasis.

Los datos de seguridad y eficacia observados en los estudios clínicos y en la práctica clínica de los dermatólogos son importantes para definir cómo se integrarán estos nuevos agentes a las terapias con las que ya se cuenta. Sin embargo, la última respuesta también la dará la prueba del tiempo y la accesibilidad a estas nuevas opciones terapéuticas, ya que tanto por su elevado costo en el mercado como por el poco conocimiento que se tiene de estos nuevos medicamentos, su implementación en nuestro medio resulta limitada en la actualidad.

Existen informes de casos en los que se comienzan a combinar tratamientos biológicos con medicamentos tradicionales, observando buena eficacia y toxicidad: acitretin + (etanercept, adalimumab, alefacept); etanercept + (metotrexate, ciclosporina, acitretin, acitretin alternando con hidroxiurea); etanercept o alefacept + luz ultravioleta.³⁸ En un futuro será interesante estudiar éstas y otras combinaciones en un afán por aumentar la eficacia, limitar la toxicidad y reducir los costos de los tratamientos.

Referencias

1. Christophers E, Mrowietz U. Epidermis: disorders of persistent inflammation, cell kinetics, and differentiation. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. United States: McGraw-Hill; 2003. p. 407-425.
2. Arenas R. Atlas de dermatología. Diagnóstico y tratamiento. Tercera edición. México: McGraw-Hill; 2005.
3. Lomholt G. Prevalence of skin diseases in a population; a census study from the Faroe Islands. Dan Med Bull 1964;11:1-7.
4. Farber EM, Nall ML. Epidemiology: natural history and genetics. En: Roenigk HH, Maibach HI, editors. Psoriasis. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 107-158.
5. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol 2001;26(4):314-20.
6. Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. N Engl J Med 2005;352(18):1899-1912.
7. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. J Am Acad Dermatol 2002;46(1):1-23.
8. Gottlieb AB, Masud S, Ramamurthi R, Abdulghani A, Romano R, Chaudhari U, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol 2003;48(1):68-75.
9. Ghoreschi K, Röcken M. Immune deviation strategies in the therapy of psoriasis. Current drug targets. Inflammation & Allergy -Drug Targets 2004;3(2):193-198.
10. Gottlieb AB. Psoriasis: emerging therapeutic strategies. Nat Rev Drug Discov 2005;4(1):19-34.
11. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A randomized trial of

- etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139(12):1627-1632.
12. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349(21):2014-2022.
13. Gottlieb AB. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(2 Suppl):S112-S117.
14. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001;357(9271):1842-1847.
15. Schopf RE, Aust H, Knop J. Treatment of psoriasis with the chimeric monoclonal antibody against tumor necrosis factor alpha, infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(6):886-891.
16. Ogilvie AL, Antoni C, Dechant C, Manger B, Kalden JR, Schuler G, et al. Treatment of psoriatic arthritis with antitumour necrosis factor-alpha antibody clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotrexate. *Br J Dermatol* 2001;144(3):587-589.
17. Newland MR, Weinstein A, Kerdel F. Rapid response to infliximab in severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Int J Dermatol* 2002;41(7):449-452.
18. O'Quinn RP, Miller JL. The effectiveness of tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) in treating recalcitrant psoriasis: a report of 2 cases. *Arch Dermatol* 2002;138(5):644-648.
19. Lebwohl M. New developments in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol*. 2002;138(5):686-688.
20. Nash PT, Florin TH. Tumour necrosis factor inhibitors. *Med J Aust* 2005;183(4):205-208.
21. Scheinfeld N. Adalimumab (HUMIRA): a review. *J Drugs Dermatol* 2003;2(4):375-377.
22. Patel T, Gordon KB. Adalimumab: efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther* 2004;17(5):427-431.
23. Hodak E, David M. Alefacept: a review of the literature and practical guidelines for management. *Dermatol Ther* 2004;17(5):383-392.
24. Ellis CN, Krueger GG; Alefacept Clinical Study Group. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001;345(4):248-255.
25. Lebwohl M, Christophers E, Langley R, Ortonne JP, Roberts J, Griffiths CE; Alefacept Clinical Study Group. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139(6):719-727.
26. Mortensen DL, Walicke PA, Wang X, Kwon P, Kuebler P, Gottlieb AB, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple weekly subcutaneous efalizumab doses in patients with plaque psoriasis. *J Clin Pharmacol* 2005;45(3): 286-298.
27. Gottlieb AB, Krueger JG, Wittkowski K, Dedrick R, Walicke PA, Garovoy M. Psoriasis as a model for T-cell-mediated disease: immunobiologic and clinical effects of treatment with multiple doses of efalizumab, an anti-CD11a antibody. *Arch Dermatol* 2002;138(5):591-600.
28. Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, Walicke PA, Dummer W, Li N, et al. Efalizumab Study Group. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(23):3073-80. Erratum in: *JAMA* 2004; 291(9):1070.
29. Gottlieb AB, Hamilton T, Caro I. Long-term continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: updated results from an ongoing trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(4 suppl 1):S154-S163.
30. Leonardi CL. Efalizumab: an overview. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(2 Suppl):S98-104.
31. Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, Toth D, Glazer S, Tawfik NH, et al. Efalizumab Study Group. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349(21):2004-2013.
32. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 2004;17(5):350-363.
33. Kincaid L. Psoriasis: TNF-alpha inhibitors and beyond. *Drug Discov Today* 2005;10(13):884-886.
34. Bayes M, Rabasseda X, Prous JR. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002;24(6):371-391.
35. Walsh S, Shear N. Psoriasis and the new biologic agents: interrupting the T-AP dance. *CMAJ* 2004;170(13).
36. Sitaraman SV, Gewirtz AT. Oprelvekin. *Genetics Institute. Curr Opin Investig Drugs* 2001;2(10): 1395-400.
37. Gottlieb AB, Kang S, Linden KG, Lebwohl M, Menter A, Abdulghani AA, et al. Evaluation of safety and clinical activity of multiple doses of the anti-CD80 monoclonal antibody, galiximab, in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Clin Immunol* 2004;111(1):28-37.
38. Stebbins WG, Lebwohl MG. Biologics in combination with nonbiologics: efficacy and safety. *Dermatol Ther* 2004;17(5):432-440. **rm**