

Eficacia y seguridad clínica del itolizumab en fase de inducción en pacientes con psoriasis grave

Efficacy and clinical safety of Itolizumab in the induction phase in patients with severe psoriasis

Maritza Batista Romagosa^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4454-4558>

Olaine Regla Gray Lovio² <https://orcid.org/0000-0001-6089-805X>

Leopoldina Falcón Lincheta³ <https://orcid.org/0000-0002-1401-7933>

Teresita Pérez Alonso⁴ <https://orcid.org/0000-0003-3018-3605>

Beatriz Mantecón Fernández⁵ <https://orcid.org/0000-0002-9607-5933>

Aleida Urquiza Rodríguez⁶ <https://orcid.org/0000-0003-1627-7453>

Liliana Almenares Soria⁷ <https://orcid.org/0000-0002-5678-070X>

Yaimarelis Saumell Nápoles⁸ <https://orcid.org/0000-0003-3570-0317>

Ana Rosa Valls Hung⁸ <https://orcid.org/0000-0001-5179-3045>

Isabel Vicente Gómez¹ <https://orcid.org/0000-0001-8122-4599>

¹Hospital Militar "Dr. Joaquín Castillo Duany". Santiago de Cuba, Cuba.

²Hospital General "Manuel Fajardo". La Habana, Cuba.

³Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay". La Habana, Cuba.

⁴Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

⁵Hospital Provincial "Manuel Ascunce Domenech". Camaguey, Cuba.

⁶Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

⁷Hospital "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso". Santiago de Cuba, Cuba.

⁸Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: maritzaromagosa@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La psoriasis, enfermedad inflamatoria sistémica de la piel, tiene consecuencias adversas serias para el bienestar físico, mental y social de las personas; sus tratamientos son costosos y con marcados efectos adversos. El itolizumab, anticuerpo monoclonal anti CD6 humanizado, actúa como inmunomodulador de las células T y desempeña un importante papel en su patogénesis.

Objetivo: Evaluar la eficacia y la seguridad clínica del itolizumab en 80 pacientes con psoriasis vulgar grave.

Métodos: Se realizó un programa de uso clínico expandido, promovido por el Centro de Inmunología Molecular. La respuesta clínica se midió por el índice de gravedad y área de afectación de psoriasis, y para la eficacia se conjugaron estos elementos con los de seguridad, mediante un análisis clínico complementario de los datos generados durante la fase de inducción. Se emplearon como medidas de resumen los números absolutos, el porcentaje, el promedio y estadísticas de asociación: las pruebas de correlación de Pearson, de Friedman y la prueba de Lambda.

Resultados: El análisis del área de afectación de psoriasis arrojó un rápido y sostenido descenso de sus valores; prevalecieron los eventos adversos relacionados con la administración del producto en investigación, de aparición inmediata, ligeros, muy probables y no serios.

Conclusiones: El itolizumab es seguro y eficaz en el 96 % de los pacientes psoriásicos graves durante los esquemas de inducción.

Palabras clave: psoriasis grave; itolizumab; área de afectación de psoriasis; ensayo clínico.

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis, systemic inflammatory skin disease, has serious adverse consequences for the physical, mental and social well-being of people; its treatments are expensive and with marked adverse effects. Itolizumab, a humanized anti-CD6 monoclonal antibody, acts as an immunomodulator of T cells and plays an important role in its pathogenesis.

Objective: To evaluate the efficacy and clinical safety of itolizumab in 80 patients with severe psoriasis vulgaris.

Methods: An expanded clinical use program was carried out, promoted by the Molecular Immunology Center. The clinical response was measured by the severity index and area of psoriasis involvement and for effectiveness these elements were combined with safety, through a complementary clinical analysis

of the data generated during the induction phase. Absolute numbers, percent and average and association statistics such as Pearson's correlation tests or Lambda's test were used as summary measures.

Results: The area of psoriasis involvement analysis showed a rapid and sustained decrease in its values; adverse events related to the administration of the product under investigation prevailed, light onset, very probable and not serious.

Conclusions: Itolizumab is safe and effective in 96% of severe psoriatic patients during the induction phase.

Keywords: severe psoriasis; itolizumab; area of psoriasis involvement; clinical trial.

Recibido: 02/07/2019

Aprobado: 28/02/2020

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad crónica que cursa por brotes, generalmente asintomática, que afecta aproximadamente al 2,5 % de la población general. Tiene una clínica cutáneo-articular con alto costo farmacológico, social y de calidad de vida; es un problema sistémico que debe abordarse desde una perspectiva multidisciplinaria.⁽¹⁾ Es multicausal, poligénica e inmunomediada. Su incidencia varía según factores raciales, geográficos y del medio ambiente. Afecta por igual a hombres y mujeres.⁽²⁾ Cuba tiene una incidencia similar a países desarrollados.⁽³⁾

Se asocia a enfermedades como la obesidad, la dislipidemia o hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y la diabetes; además, incrementa el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares e infarto del miocardio.⁽⁴⁾ Se considera una enfermedad mediada por células T y por tanto una enfermedad inflamatoria sistémica autoinmune. Es multigénica, que no sigue una herencia mendeliana y está influenciada además, por factores ambientales.⁽⁵⁾

En la última década, el desarrollo de tratamientos para la psoriasis, ha experimentado un cambio de paradigma, lo cual se ha evidenciado con la salida al mercado de medicamentos biotecnológicos dirigidos a neutralizar quimiocinas y citosinas específicas.⁽⁶⁾

Entre las moléculas específicas que se exploran para tratar enfermedades autoinmunes está el CD6, glicoproteína de membrana considerada como un antígeno de diferenciación leucocitario. Al CD6, se le confiere función coestimuladora en múltiples eventos celulares de interacción entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígenos.⁽⁷⁾ Estos resultados posicionan al CD6 como una molécula clave en la activación y diferenciación de las células T y un objetivo importante para la modulación de enfermedades autoinmunes.⁽⁸⁾

Las evidencias que asocian el CD6 con enfermedades autoinmunes se han incrementado en la última década. Entre ellas se citan, la psoriasis,⁽⁹⁾ la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide⁽¹⁰⁾ y síndromes linfoproliferativos.⁽¹¹⁾

Aproximadamente el 40 % de los pacientes con psoriasis requiere terapéuticas sistémicas. La eficacia de las terapias, incluyendo drogas convencionales, nuevas pequeñas moléculas y las terapias biológicas, se define mediante diversas herramientas de medición clínica (clinimetría), que se utilizan para cuantificar diferentes aspectos de la enfermedad, entre ellas: BSA (*Body Surface Area*), sPGA (*Static Physician Global Assessment*), DLQI (Evaluación de la calidad de vida) y el PASI que representa el estándar de medición de la gravedad de la psoriasis y evalúa el grado de eritema, descamación e infiltración de las placas de psoriasis con relación del área topográfica comprometida.⁽¹²⁾

En la actualidad, la psoriasis constituye un problema de salud para Cuba y del mundo, pues las numerosas terapéuticas aplicadas no logran espaciar suficientemente los periodos de intercrisis, ni conseguir una rápida mejoría de las lesiones, con la garantía de escasos o nulos efectos adversos.⁽¹³⁾

El Centro de Inmunología Molecular (CIM), en Cuba, ha desarrollado un anticuerpo monoclonal (AcM) que se une a una región en el dominio distal de la membrana del CD6 humano.⁽¹⁴⁾ La Organización Mundial de la Salud (OMS) le asignó como denominación común internacional el nombre de itolizumab. Estos elementos sirvieron de motivación para la realización de la presente investigación, con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad clínica del itolizumab en pacientes con psoriasis vulgar grave durante la fase de inducción, con un análisis desde una perspectiva diferente, sustentada en una visión básicamente clínica del proceso y una nueva correlación de estos elementos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio abierto y no aleatorizado, tipo programa de uso clínico expandido. El protocolo fue aprobado por el comité de ética Hospital Militar "Dr. Joaquín Castillo Duany," en dictamen del 15 de agosto del 2011. La realización del estudio se hizo de conformidad con las entidades responsables en el CIM y la aprobación por el Ministerio de Salud Pública de Cuba del protocolo: "Evaluación de la seguridad y el efecto terapéutico del anticuerpo monoclonal Itolizumab (T1h) para el tratamiento de pacientes con psoriasis vulgar severa, con el código IIC RD-EC 135". Se cumplieron las normas éticas en cuanto a la voluntariedad, discreción, honestidad y confiabilidad de la información.

Criterios de inclusión:

- Entre 18 y 75 años de edad.
- Diagnóstico clínico e histopatológico de psoriasis grave.
- Que no hayan respondido o que tengan contraindicaciones a las terapias antipsoriásicas disponibles en el país.
- PASI > 10.
- Sin tratamiento inmunosupresor o con retinoides al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento.

Criterios de exclusión:

- Enfermedades crónicas descompensadas.
- Neoplasia maligna.
- Infección crónica o aguda detectada clínicamente.
- Embarazo, puerperio y/o lactancia materna.

Población: los primeros 80 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y completarían la fase de inducción.

Las variables estudiadas fueron: independientes y de caracterización; edad, sexo, color de la piel, enfermedades crónicas asociadas, estadio, fase evolutiva de la enfermedad e intensidad del prurito.

Dependientes y de respuesta: PASI cuantitativo (según mediana en momentos evaluativos); modificación y respuesta terapéutica (PASI):

Blanqueamiento: PASI \geq al 90 % de mejoría del PASI inicial (respuesta óptima) Respondedor: PASI \geq al 75 % y menor o igual al 89,99 % de mejoría del PASI inicial (objetivo terapéutico razonable). No respondedor: PASI menor al 75 % de mejoría del PASI inicial. Empeoramiento: PASI \leq 10 % de mejoría del PASI inicial. Frecuencia de aparición y clasificación de los eventos adversos (EA): correlación del evento adverso con sus elementos clasificatorios según OMS.

Principal o de salida: Eficacia del tratamiento, mediante la interrelación de la respuesta terapéutica (según PASI) con la clasificación de los EA:

Eficaz: 1 (blanqueamiento) o 2 (respondedor) sin EA. 1 o 2 con EA relacionado o no relacionado ligero o moderado y que no modifique la conducta respecto al estudio.

No eficaz: 3 (no respondedor) o 4 (empeoramiento) sin EA o con EA ligero o moderado. Cualquier valor con EA relacionado, intenso, grave o muy grave.

Las bases de datos fueron sistematizadas y analizadas utilizando el paquete estadístico SPSS v. 15. Para todas las variables se utilizaron como medidas de resumen los números absolutos, el porcentaje y el promedio para la variable edad.

La significación estadística de las asociaciones realizadas (IC al 95 %) se determinó mediante:

Correlación de Pearson: evolución del prurito, respuesta terapéutica según PASI.

Chi-cuadrado de Pearson: clasificación de los EA. Prueba de Friedman: PASI cuantitativo. Contingencia de Lambda: eficacia terapéutica.

Para todas se utilizó como prueba de hipótesis:

H₀: existe independencia entre las variables estudiadas (no están relacionadas).

H₁: no existe independencia entre las variables estudiadas (están relacionadas).

RESULTADOS

Las características generales de la población fueron: valor medio de la edad 48,7, prevaleció el sexo masculino (56,3 %), el color de piel blanca (56,3 %). El 60 % no presentaba enfermedad crónica asociada (48) y en el resto predominaron la hipertensión arterial (16,2 %) y la diabetes mellitus (3,8 %). La mayoría

de los pacientes (86,3 %), se encontraba en la fase crónica agudizada de la enfermedad y en su estadio progresivo (73,8 %).

Tabla 1 - Evolución del prurito en pacientes con psoriasis grave tratados con itolizumab

Prurito	Inicio		9na semana		12ma semana	
	n	%	n	%	n	%
Ausente	5	6,3	24	30,0	52	65,0
Ocasional	20	25,0	49	61,3	23	28,7
Persistente	36	45,0	5	6,2	5	6,3
Impertinente	13	16,2	2	2,5	0	0
Grave	6	7,5	0	0	0	0
Total	80	100,0	80	100,0	80	100
Correlación de Pearson	-		0.484		0.991	

p= 0,43

En la tabla 1, se puede apreciar que al momento de iniciar el estudio, solo 5 pacientes no presentaban prurito y fue evaluado mayoritariamente como persistente (45 %); a la 9na semana la gran mayoría fueron evaluados con prurito ocasional (61,3 %) y a las 12ma semana el prurito había desaparecido en más de la mitad. El test estadístico aplicado, significó una relación lineal entre la intensidad del prurito y el momento evaluativo del tratamiento; moderada a la 9na semana y muy alta a la 12ma semana. Este resultado permite afirmar que el itolizumab es eficaz en el control de este molesto síntoma.

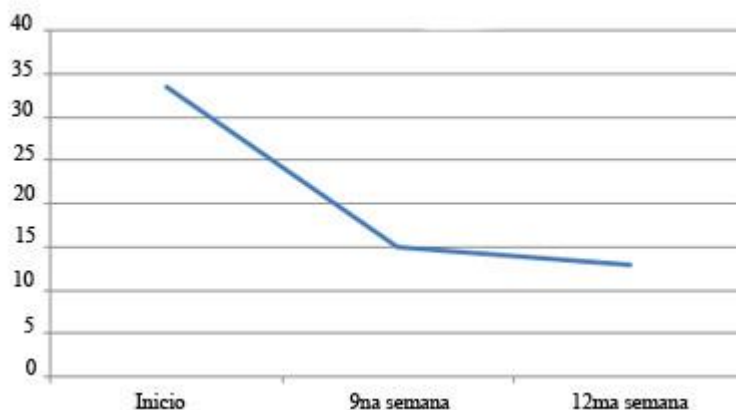


Fig. 1 - Modificación del PASI cuantitativo en pacientes con psoriasis grave tratados con itolizumab

Como se aprecia en la figura 1, al inicio los pacientes presentaban valores del PASI superiores a 10, a la 9na semana todos mostraban disminución evidente de esos valores y a la 12ma semana, se mantuvo el descenso aunque menos marcado que en las primeras cinco semanas.

Tabla 2 - Respuesta terapéutica según PASI en pacientes con psoriasis grave tratados con itolizumab

Respuesta clínica según PASI	9na semana		12ma Semana	
	n	%	n	%
Blanqueamiento- PASI 90	8	10,0	21	26,25
Respondedor- PASI 75	57	71,3	56	70,0
No respondedor	15	18,7	3	3,75
Empeoramiento	0	0	0	0
Total	80	100,0	80	100,0
Correlación de Pearson	0.494		0.494	

p= 0,000

En la tabla 2, se aprecia que en la 9na semana, el 71,3 % de los pacientes tuvo una respuesta al tratamiento que se corresponde con la evaluación de respondedor, 18,7 % se mantuvieron en la categoría de no respondedor y solo 8 (10 %) logró alcanzar la categoría de blanqueamiento. Sin embargo, a la 12ma semana, el 70 % mostraba una respuesta al tratamiento, que los incluye en la categoría de respondedor. Destaca además, que 21 pacientes (26,25 %) exhibían blanqueamiento de sus lesiones y solo 3 se mantenían en la categoría de no respondedor (3,75 %). Este resultado se sustenta en un rápido y sostenido descenso de los valores del PASI, desde la primera semana de tratamiento. El test estadístico empleado alcanzó una correlación moderada en los dos momentos evaluativos.

El análisis de los EA, permitió identificar que durante la fase de inducción del tratamiento con itolizumab, predominaron los relacionados con el producto en investigación (PI), que representaron el 60,5 % del total. El EA más frecuente fue la hipertensión arterial (HTA) con 58, distribuidos al 50 % entre los relacionados y los no relacionados. Le sigue la cefalea con 42 eventos, clasificados mayoritariamente como relacionados con la administración del PI (25). En orden descendente de frecuencia continúan: escalofrío, fiebre y prurito (21, 18, 14 respectivamente), igualmente enmarcados en eventos adversos relacionados. Todos predominaron durante la aplicación de la primera infusión.

En las asociaciones realizadas entre los EA y los criterios clasificatorios establecidos por la OMS, es significativo que no aparecieron EA graves durante esta fase de inducción. Ninguno provocó cambios en la conducta del paciente respecto a la investigación.

Según el momento de aparición de los EA, tanto los relacionados como los no relacionados, se presentaron mayoritariamente de manera inmediata (48 % y 46,9 % respectivamente). En los EA relacionados, los menos frecuentes son de aparición tardía (19,3 %) y en los no relacionados los de aparición mediata (21,4 %). Estos resultados fueron corroborados estadísticamente mediante el test chi-cuadrado de Pearson ($p = 0,041$).

El mayor por ciento de los EA fueron clasificados como ligeros, tanto para los relacionados como los no relacionados (62 % y 58,2 % respectivamente). En ambos casos fueron escasos los EA graves (1,3 % y 3,1 % respectivamente). La correlación de los EA relacionados o no, con la clasificación de probabilidad, permitió apreciar que los relacionados, fueron clasificados mayoritariamente como muy probables o seguros (41,3 %). Este resultado fue corroborado estadísticamente mediante la prueba chi-cuadrado de Pearson ($p = 0,000$).

Tabla 3 - Eficacia según PASI cualitativo evolutivo en pacientes con psoriasis grave tratados con itolizumab

Eficacia	n	%
Eficaz	77	96,25
No eficaz	3	3,75
Total	80	100,0

$p = 0,000$

Los resultados de la evaluación de la eficacia permiten apreciar que las modalidades terapéuticas empleadas, resultaron eficaces en el 96,25 % de los pacientes y solo en tres no fue eficaz, que se corresponden con pacientes que quedaron clasificados como no respondedores según la respuesta clínica evaluada mediante el PASI. El test estadístico (contingencia de Lambda) permitió corroborar la eficacia del itolizumab en el tratamiento de la psoriasis grave.

DISCUSIÓN

Los datos correspondientes a las características generales de la población en relación a la edad, son similares a un estudio publicado en Cuba en el año 2012,⁽¹³⁾ que reconocen un mayor incidencia de la enfermedad entre los 40 y 50 años. Esto puede deberse a que los pacientes psoriásicos con los años, requieren mayor atención médica para el control de sus brotes y asisten a consultas en busca de ayuda especializada.⁽¹³⁾

La ligera primacía encontrada en el sexo masculino, no coincide con el estudio publicado por *Ortega-Hernández* y otros, en el cual predominaron las mujeres.⁽¹⁵⁾ Sin embargo, existe correspondencia con lo reportado por *Víctor* y otros, con valores muy similares al de la presente investigación (54,6 %).⁽¹⁶⁾

En relación a su asociación con otras enfermedades crónicas, la bibliografía señala que se asocia de forma independiente con un incremento del riesgo de diabetes e hipertensión arterial,⁽¹⁷⁾ similar a lo ocurrido en la presente investigación. Respecto a la fase evolutiva de la enfermedad, se aprecia similitud con dos estudios consultados,^(3,13) en los cuales prevaleció la fase crónica agudizada en un 86,5 % y un 74 % respectivamente. No fueron encontrados datos específicos respecto a la distribución según estadio de la enfermedad.

En la bibliografía básica de dermatología, se reconoce que la psoriasis generalmente es asintomática y que la alta frecuencia de prurito en algunos pacientes, puede deberse al clima cálido, que favorecería la colonización por bacterias y hongos en las placas de psoriasis.⁽²⁾ Este último elemento no fue objetivo de investigación, pero los pacientes estudiados viven en Cuba, lo cual podría explicar los resultados.

La distribución de los valores del PASI (cuantitativo y cualitativo) arrojaron resultados similares, indican mejoría clínica rápida luego de comenzado el tratamiento. Pone de manifiesto que durante las cuatro semanas transcurridas entre la última medicación y la fase de mantenimiento, no se produce empeoramiento de los pacientes. Este resultado es importante y deberá tenerse en cuenta en el momento de establecer el tiempo entre inmunizaciones, durante la fase de mantenimiento.

Este resultado es similar a los obtenidos por *Marrero* y otros, en una muestra de la misma población que la presente investigación y donde se observa reducción más significativa de los valores del PASI, al finalizar la fase de inducción, con un 90 %.⁽¹⁸⁾ Este elemento permite afirmar que al incrementar el número de pacientes tratados con itolizumab, se mantienen los valores de respuesta terapéutica, obtenidos durante la fase de inducción. *Roshni Menon* y otros,⁽⁷⁾ evalúan el porciento de pacientes que alcanza

PASI-75 a las 12 semanas, con el empleo de otros anticuerpos monoclonales en la psoriasis. El alefacept lo logra entre 31 % y 33 % de los pacientes, según dosis empleadas; el adalimumab en semanas alternas, el 53 % y semanalmente el 80 %; el etanercept, en su fase III, logra un 47,7 % y el infliximab en las fase II y III, logró porcentajes ascendentes, entre 70 % y 88 %. El ustekinumab muestra igual distribución, con valores que oscilan entre el 66 % y el 76 %.

El 70 % de PASI-75 alcanzado por el itolizumab a las 12 semanas, es superior al porcentaje alcanzado por el alefacept, similar al del adalimumab y al etanercept e inferior al que registran el infliximab y el ustekinumab.

El resultado de la presente investigación, es evidentemente superior al alcanzado en otros ensayos clínicos con este producto, realizados en la India, en la fase II⁽¹⁹⁾ que reporta un 45 % y al de la fase III,⁽¹⁰⁾ que mostró el 27 % en el brazo A, 36,4 % en el brazo B y 2,3 % en el placebo.

Estas diferencias quizás estén relacionadas con elementos de la práctica médica habitual, que sustentan la realización de las investigaciones clínicas, diferentes entre los sistemas de salud de los países donde se desarrollan los estudios. Estos elementos pueden llegar a ser determinantes en enfermedades psicosomáticas como la psoriasis, que padecen pacientes con determinadas características emocionales y de la personalidad.

El análisis de frecuencia de aparición de los EA, destaca mayor incidencia en la aparición de HTA, importante a tener en cuenta pues solo el 16,2 % de los psoriásicos de esta población estaba diagnosticado como hipertenso en el momento de la investigación. Esto pudiera deberse a la presencia subclínica de esta enfermedad, en una población con un promedio de edad superior a los 48 años y en la cual, según *Lerman* y otros,⁽²⁰⁾ el riesgo cardiovascular acelerado es más evidente. No obstante, no es posible descartar la presencia de un evento adverso del itolizumab, aún no identificado.

En orden de frecuencia le continúan la cefalea, los escalofríos y la fiebre. Este resultado se corresponde con lo referido por otros estudios donde se empleó el itolizumab para el tratamiento de síndromes linfoproliferativos,⁽¹¹⁾ de la psoriasis y la artritis psoriásica.^(9,19,21)

Los procesos infecciosos relacionados con el PI fueron muy aislados. La explicación de este resultado, pudiera estar dada en que el itolizumab, no induce depleción de los linfocitos T mediada por la citotoxicidad dependiente del complemento, ni la apoptosis.⁽²²⁾ Sin embargo, *Krupashankar* y otros,⁽⁹⁾ en un estudio realizado con itolizumab, señalan un 7,6 % de infecciones del tracto urinario alto.

Al igual que en los ensayos clínicos fase II⁽¹⁹⁾ y III⁽⁹⁾ y en otras investigaciones consultadas,^(19,22) no se presentaron EA graves o que provocaran cambios en la conducta de los pacientes respecto a la investigación.

La eficacia del itolizumab para el tratamiento de la psoriasis grave, se sustenta por una investigación realizada por *Aira* y otros, para evaluar inmunológica e histológicamente a 26 pacientes pertenecientes a la presente población, en ella se describen cambios a nivel celular y molecular, como consecuencia de esta terapia, con disminución de los niveles de citoquinas proinflamatorias. Esta investigación no detectó respuesta de anticuerpos anti idiotipo.⁽¹⁴⁾

Resultados similares se obtuvieron en un ensayo clínico fase III con el mismo PI,⁽⁹⁾ en el cual solo el 15,7 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos antidrogas y no tuvieron afectación de la seguridad y de la eficacia; solo el 18 % desarrolló procesos infecciosos.

Roshni,⁽⁷⁾ trató a 1 212 psoriásicos con adalimumab; el 80 % de sus pacientes alcanzaron un PASI 75 en 12 semanas, pero en un 8,8 % de ellos aparecieron anticuerpos antidrogas asociados a un decrecimiento de la respuesta clínica y la incidencia de infecciones fue de un 29 %. Refiere además que *Reich* y otros, trataron a 378 psoriásicos con infliximab y obtuvieron un 80 % de respuesta PASI 75, pero un 27 % de sus pacientes presentaron anticuerpos antidrogas asociados a un decrecimiento de la respuesta clínica; la incidencia de infecciones se presentó en un 42 %.

Si bien el conocimiento de la eficacia y la seguridad en fase de inducción de los tratamientos sistémicos es útil al seleccionar un tratamiento biológico, es necesario considerar otros factores muy importantes como las características individuales del paciente, la limitación funcional de forma localizada, las preferencias del paciente, la velocidad esperada de instauración del efecto, la disponibilidad del fármaco y el costo del tratamiento.⁽²³⁾

En la población objeto de estudio, la psoriasis vulgar grave, se presenta como una enfermedad pruriginosa, que al ser tratada con itolizumab evidencia una respuesta clínica inmediata y creciente durante todo el periodo de inducción. El anticuerpo monoclonal fue seguro y eficaz en el 96 % de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Departamento de medicamentos de uso humano. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Brodalumab (Kyntheum®) en psoriasis en placas. España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios; 2018.
2. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatología en Medicina General. 9na ed. Madrid: Médica Panamericana; 2018:169-93.
3. Alfonso Trujillo I, 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[acceso: 24/02/2019];41(1):[aprox. 6 pant.]. Disponible en:
https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232002000100003
4. Contreras C, Di Martino Ortiz B, Rodríguez Masi M, Knopfmacher O, Bolla de Lezcano L, Samudio M. Síndrome Metabólico en pacientes con psoriasis de la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas. Mem Inst Investig Cienc Salud. 2014[acceso: 28/03/2019]; 12(2):25-32. Disponible en: <https://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v12n2/v12n2a06.pdf>
5. Romero Herraiz M, Pereyra Rodríguez JJ. La genética de la psoriasis. Med Cutan Iber Lat Am. 2016[acceso: 28/03/2019];44(3):159-166. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2016/mc163b.pdf>
6. Esquivel-García R, Estévez-Delgado G, Rodríguez-Orozco AR, Ochoa-Zarzosa A, García-Pérez ME. La psoriasis: de la investigación básica y clínica al desarrollo de nuevos tratamientos. Gac Med Mex. 2018[acceso: 20/03/2019]; 154:502-8. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2018/gm184o.pdf>
7. Roshni Menon, Brinda G David. Itolizumab - a humanized anti-CD6 monoclonal antibody with a better side effects profile for the treatment of psoriasis. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. Pondicherry, India. 2015[acceso: 20/03/2019]; 8:215-22. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4407739/>
8. Bughani U, Saha A, Kuriakose A, Nair R, Sadashivarao RB, Venkataraman R, et al. T cell activation and differentiation are modulated by a CD6 domain 1 antibody Itolizumab. PLoS ONE 2017[acceso: 20/03/2019]; 12(7):e0180088. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5495335/>

9. Krupashankar DS, Dogra S, Kura M, Saraswat A, Budamakuntla L, Sumathy TK, et al. Efficacy and safety of Itolizumab, a novel anti-CD6 monoclonal antibody, in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase-III study. *J Am Acad Dermatology*. 2014[acceso: 20/03/2019]; 71:484-92. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(14\)01028-7/abstract](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(14)01028-7/abstract)
10. Consuegra-Fernández M, Lin Feng, Fox DA, Lozano F. Evidencia clínica y experimental para atacar a los CD6 en trastornos de base inmunológica. *Comentarios de autoinmunidad*. 2018[acceso: 29/03/2019]; 17(5):493-503. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.12.004>
11. Izquierdo Cano LM, Espinosa Estrada EE, Hernández Padrón C, Ramón Rodríguez LG, Ávila Cabrera OM, Hernández Ramírez P, et al. Anticuerpo monoclonal humanizado Itolizumab (anti-cd6) en síndromes linfoproliferativos cd 6+. Experiencia preliminar. *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter*. 2014[acceso: 27/02/2019]; 30(3):257-64. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(14\)01028-7/abstract](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(14)01028-7/abstract)
12. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso Nacional de Psoriasis: Guía de Tratamiento 2018. [acceso: 20/03/2019]. Disponible en: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2019/09/Consenso-Psoriasis-2018-FINAL-14122018.pdf>
13. Batista Romagosa M, Soriano González BI, Bergues Cabrales LE. Tratamiento de pacientes con psoriasis vulgar mediante campo electromagnético de extremada baja frecuencia. *MEDISAN*. 2012[acceso: 20/03/2019]; 16(9):1399. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000900010
14. Aira LE, López-Requena A, Fuentes D, Sánchez L, Pérez T, Urquiza A, et al. Immunological and histological evaluation of clinical samples from psoriasis patients treated with anti-CD6 Itolizumab, mAbs. 2014[acceso: 25/03/2019]; 6(3):782-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4011922/>
15. Ortega-Hernández A, Restrepo-López N, Rosero YS, Úsuga-Úsuga F, Luis Alfonso Correa-Londoño LA, Marín-Agudelo ND, et al. Características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de pacientes con psoriasis y factores asociados con las formas vulgar y pustulosa. *Dermatol Rev Mex*. 2018[acceso: 25/02/2019]; 62(3):193-205. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2018/rmd183b.pdf>

16. Muñoz- Estrada VF, Rochin-Tolosa M, Valenzuela-Paz GA, Trejo Acuña JR. Estudio clínico de psoriasis. Rev Med UAS Nueva época. 2010[acceso: 28/03/2019]; 1(4):12-19. Disponible en: <https://hospital.uas.edu.mx/revmeduas/pdf/v1/Numero%204/Estudio-%20clinico%20de%20psoriasis.pdf>
17. Padilla Tresierra YD. Sobrepeso, hipertensión arterial y diabetes como factores asociados a psoriasis vulgar. Hospital Lazarte. Universidad Privada Antenor Orrego: Trujillo, Perú. 2016. [tesis para obtener el título de médico cirujano] [acceso: 28/03/2019]. Disponible en: https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/upaorep/2061/1/RE_MED.-HUM_YANINA.PADILLA_HIPERTENSION.-ARTERIAL.Y.DIABETES%2cPSORIASIS_DATOS.pdf
18. Marrero Chávez Y, Mantecón Fernández B, López Gutiérrez I, Gómez Martínez Y, Cardoso Ramírez L. Evaluación de la seguridad y el efecto terapéutico del Itolizumab en pacientes de Camagüey con psoriasis severa. Revista electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2015[acceso: 28/03/2019]; 40(10):[aprox. 16 pant.]. Disponible en: http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/334/html_98
19. Anand A, Assudani D, Nair P, Krishnamurthy S, Deodhar S, Arumugam M, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of T1h, a humanized anti-CD6 monoclonal antibody, in moderate to severe chronic plaque psoriasis - results from a randomized phase II trial. J Immunology. 2010[acceso: 19/03/2019]; 184(1 suppl.):96.13. Disponible en: https://www.jimmunol.org/content/184/1_Supplement/96.13
20. Lerman JB, Joshi AA, Chaturvedi A, Aberra TM, Dey AK, Rodante JA, et al. Coronary plaque characterization in psoriasis reveals high-risk features that improve after treatment in a prospective observational study. Circulation. 2017[acceso: 19/03/2019];136(3):263-76. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA-116.026859>
21. Pai G, Pai AH. Itolizumab - A New Biologic for Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Case Rep Dermatology. 2017[acceso: 19/02/2019]; 9:141-145. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/475519>
22. Hernández P, Montero E, Suárez E, Cuenca I, Fernández A, Chong E, et al. Itolizumab, anticuerpo monoclonal humanizado, un tratamiento novedoso para los pacientes con psoriasis severa. Anales de la

Academia de Ciencias de Cuba. 2014 [acceso: 12/03/2019];5(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en:

<https://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/285/285>

23. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatology. 2014[acceso: 12/03/2019];170(2):274-303. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjd.12663>

Conflictos de intereses

Los autores no declaran conflictos de interés relacionados con la presente investigación.

Contribución de los autores

Maritza Batista Romagosa: realizó el análisis e interpretación de los resultados; participó en la recolección de los datos primarios; participó en la redacción la publicación.

Olaine Regla Gray Lovio: participó en la recolección de los datos primarios de la investigación.

Leopoldina Falcón Lincheta: contribuyó a la concepción y el diseño del programa de uso clínico expandido.

Teresita Pérez Alonso: participó en la recolección de los datos primarios de la investigación.

Beatriz Mantecón Fernández: participó en la recolección de los datos primarios de la investigación.

Aleida Urquiza Rodríguez: participó en la recolección de los datos primarios de la investigación.

Liliana Almenares Soria: realizó el análisis e interpretación de los resultados.

Yaimarelis Saumell Nápoles: participó en la revisión y verificación de los datos primarios de la investigación; participó en la revisión la publicación.

Ana Rosa Valls Hung: participó en la revisión y verificación de los datos primarios de la investigación.

Todos los autores individualmente se hacen responsables del contenido del trabajo.