

ARTICULO ORIGINAL

REVISTA ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA

Propiedad de la Asociación Argentina de Dermatología

ISSN 1851-300X | Número de Propiedad Intelectual 20459734

Tratamiento biológico en psoriasis. Revisión bibliográfica

BIOLOGIC THERAPY OF PSORIASIS. LITERATURE REVIEW



Abr - Jun 2012 | Vol. 93 N°2

Artículo Original
 Rev. argent. dermatol. 2012; 93 (2): 35 - 50
 Publicado en línea 2012, Junio 07 / Published online June 2012 07.
 Tratamiento biológico en psoriasis. Revisión bibliográfica

Autores | Contacto

MS Lorenzetti * y EJ Restifo **

* Médica Concurrente. Servicio de Dermatología.

** Médico de Planta. Docente Autorizado en Dermatología.
 Universidad de Buenos Aires.

Servicio de Dermatología. Sector Psoriasis y
 Psicosomática. «Hospital Francisco J. Muñiz».
 Uspallata 2272 (1282). Ciudad Autónoma de Buenos
 Aires. Argentina

Los autores declaramos no poseer ningún tipo de
 conflicto de interés.

RESUMEN

El tratamiento de la psoriasis moderada a grave es difícil, debido a la variable respuesta clínica y a los efectos adversos del tratamiento sistémico convencional, el que suele resultar insatisfactorio para numerosos pacientes. Puesto que los tratamientos actualmente disponibles tienen un efecto supresor de la enfermedad y no curativo, el control adecuado de los signos y síntomas requiere un tratamiento continuado a largo plazo, que en el caso de los tratamientos sistémicos tradicionales, conlleva un riesgo elevado de toxicidad acumulativa (daño hepático-metabólico-hemático-renal y riesgo de neoplasias).

La misma fototerapia tiene sus límites por el hecho que en general, hay que concurrir tres veces por semana a una institución, la misma eventual toxicidad del 8-MOP y el riesgo de neoplasias

Los tratamientos biológicos en la psoriasis van dirigidos contra citocinas o proteínas de superficie de los linfocitos, que actúan en los mecanismos fisiopatogénicos de la psoriasis.

SUMMARY

The treatment of moderate to severe psoriasis is difficult, due to the variable clinical response and the adverse events emerging from the conventional systemic treatment and it is generally unsatisfactory to numerous patients. Given that the currently available treatments have a suppressor and not a curative effect on the disease, the adequate signs and symptoms control requires a long-term continued treatment which, in the case of traditional systemic treatments, conveys a high risk of accumulative toxicity (hepatic-metabolic-hematic-renal failure and risk of neoplasia). Phototherapy itself is limited by the fact that, generally, the patient has to visit an institution three times a week; there can be possible 8-MOP toxicity and risk of neoplasia. Biological psoriasis treatments are targeted against lymphocytes surface proteins or cytokines which act on the psoriasis physiopathogenic mechanisms. A bibliographic-like research was conducted to acquire international experience in biological agents, specially focused on etanercept, infliximab and adalimumab. These

Se efectuó una investigación de tipo bibliográfica, para conocer la experiencia internacional con especial dedicación a etanercept, infliximab y adalimumab, los que demostraron ser efectivos, con una seguridad relativa respecto de complicaciones infecciosas y neoplásicas.

proved to be effective and to have a relative safety with regards to infectious and neoplastic complications.

PALABRAS CLAVES

Terapia biológica; Etanercept; Infliximab; Adalimumab; Psoriasis.

KEY WORDS

Biological therapy; Etanercept; Infliximab; Adalimumab; Psoriasis

INTRODUCCIÓN

Estamos en la era de los biológicos, drogas que vinieron a ocupar un lugar importante en el tratamiento de artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y en los últimos años en la psoriasis moderada a grave.

Presentamos una evaluación bibliográfica al respecto junto a algunos comentarios de nuestra experiencia.

OBJETIVO

Realizar un trabajo de investigación bibliográfica que pueda ser utilizado como guía, previo al comienzo del tratamiento con terapia biológica.

MATERIALES Y MÉTODOS

TNF

El factor de necrosis tumoral fue descubierto casualmente por William Coley (1893), quien observó que en los pacientes con cáncer que desarrollaban una infección bacteriana, se inducía una necrosis tumoral

El TNF es una glicoproteína proinflamatoria, que cumple un importante papel en la fisiopatogenia de numerosas enfermedades crónico-inflamatorias. Se han identificado dos tipos: TNF-Alfa y TNF- Beta. A pesar que contienen diferentes epítopes, son biológica y estructuralmente similares; se unen a los mismos receptores de la superficie celular.

El TNF- α es producido por la activación de células B y T, monocitos, macrófagos, células dendríticas, queratinocitos y fibroblastos. Se puede presentar en forma soluble en la circulación, unido a las células que los producen o a los receptores de superficie en las células blanco.

Pertenece a una familia de ligandos que activan a los receptores que inician señales para la proliferación celular, apoptosis y que están en casi todas las células.

Se conocen dos receptores para el factor de necrosis tumoral denominados: TNF-R1 (o CD120a) y TNF-R2 o (CD129b) de 55 y 75 Kilodaltons, respectivamente. El TNF-1 es una proteína glicosilada que se encuentra en la porción extracelular. El receptor TNF-R1 se une preferentemente al TNF soluble y posee un dominio de muerte que regula la apoptosis. Por el contrario, el TNF-R2 tiene una mayor afinidad por el TNF de membrana¹.

Los receptores para el factor de necrosis tumoral se encuentran en las células mononucleares, la membrana sinovial, la sangre periférica y el líquido sinovial. También existen receptores libres en solución, que han sido excretados por las células mononucleares².

Una señalización exagerada mediada por estos receptores lleva a inflamación severa, daño tisular y choque cardiovascular; pero una producción de TNF- α lenta y continua lleva a inflamación crónica. Numerosas evidencias apoyan el papel del TNF- α en la fisiopatología de la psoriasis y artritis psoriásica: a) se han observado niveles elevados de TNF- α en las placas de psoriasis y en menor medida, en la piel de las áreas sin lesiones en pacientes con psoriasis; b) se han encontrado niveles

elevados de TNF- α en el suero de pacientes con psoriasis; c) también se han observado elevados niveles de TNF- α en las articulaciones (membrana y líquido sinovial) de los pacientes con artritis psoriásica; d) los niveles en suero de TNF- α se correlacionan con la actividad y la gravedad de la psoriasis y con el Psoriasis Area and Severity Index (PASI) y e) los niveles de TNF- α en suero y en las lesiones, se reducen con el tratamiento eficaz de la psoriasis, lo que sugiere que el control de TNF- α , sería eficaz para el tratamiento de la psoriasis².

Fármacos biológicos en el tratamiento de psoriasis moderada y grave

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, de origen inmunitario, mediada por linfocitos T y se acompaña de artritis psoriásica entre el 5 y el 15 % de los casos; se trata de una artritis inflamatoria que afecta las articulaciones con importante compromiso de estructuras periarticulares y reduce la capacidad funcional de los pacientes. La psoriasis tiene un alto impacto físico y emocional en la calidad de vida de los pacientes.

Las terapias biológicas incluyen a todos aquellos fármacos dirigidos contra dianas terapéuticas específicas, como las implicadas en los mecanismos inmunopatogénicos, que conducen a la inflamación y a la lesión tisular en las enfermedades inflamatorias crónicas sistémicas.

Las moléculas generadas por biología molecular para el tratamiento de enfermedades de origen inmunitario, se pueden clasificar en: anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión y citocinas. Los anticuerpos monoclonales se unen a proteínas localizadas en la superficie celular y pueden ser quiméricos, humanizados o humanos. Los humanos son 100% de origen humano, los quiméricos están constituidos por una fracción constante de origen humano (Fc) y una fracción variable (Fab) de origen murino y los anticuerpos humanizados presentan una fracción constante de origen humano y una fracción variable mixta (humana y murina). Las proteínas de fusión son moléculas que están constituidas por la unión de secciones de diferentes proteínas, que están formadas por un receptor de una proteína humana unida a la fracción constante de una inmunoglobulina. Para constatar su origen reciben diferentes nombres que finalizan en **ximab** si son anticuerpos quiméricos, **zumab** si son anticuerpos humanizados, **umab** humanos y **cept** proteínas de fusión³.

Los agentes biológicos son moléculas que actúan inhibiendo de forma selectiva, la activación y maduración de las células presentadoras de antígenos, la activación y proliferación de los linfocitos T, su migración a la piel y su función efectora o reactivación y secreción de citocinas, evitando parcialmente una inmunosupresión general.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF) es la principal citocina inflamatoria y junto con la interleucina 1(IL-1), son producidas por el organismo principalmente por monocitos activados. Los efectos biológicos de esta molécula son diversos, debido a que prácticamente todas las células expresan receptores en su membranas y son por lo tanto "blancos" biológicas.

En nuestra práctica clínica se utilizan actualmente los siguientes anticuerpos monoclonales anti-TNF: etanercept, infliximab, adalimumab, así como el etanercept, proteína de fusión entonces.

Recomendaciones: la terapia biológica y el riesgo de infección

- En los pacientes que recibirán terapia con biológicos, se deben controlar signos y síntomas de infección durante el tratamiento.
- Deben ser advertidos que presentan factores de riesgos, para infección por *Salmonella* y *Listeria* y que por lo tanto no deben consumir lácteos parcialmente cocidos, carnes o pescados crudos, leche no pasteurizada y las ensaladas deben ser bien lavadas.

- Evaluación exhaustiva de infección activa o latente de tuberculosis, antes de iniciar la terapia biológica, con especial atención a los grupos de alto riesgo.
- Los pacientes con tuberculosis activa o latente, deben recibir tratamiento antes de iniciar la terapia biológica.
- Mantener un alto índice de sospecha de tuberculosis durante el tratamiento y hasta seis meses posteriores a la interrupción del tratamiento, con especial énfasis en las formas extrapulmonares, atípicas y diseminadas de la infección y en aquellos pacientes en tratamiento con otros agentes inmunosupresores^{4,5,6}.

Recomendaciones: las enfermedades cardiovasculares y antagonistas del TNF

- La terapia con antagonistas del TNF se deben evitar en pacientes con insuficiencia cardíaca severa.
- Los pacientes con insuficiencia cardíaca compensada, deben tener un ecocardiograma y a los que tienen una fracción de eyección <50% de lo normal, no debe administrárseles antagonistas del TNF.
- El tratamiento debe ser retirado ante la aparición de nuevos síntomas o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca pre-existente^{3,4,5,6}.

Enfermedades desmielinizantes

La terapia con antagonistas del TNF se ha asociado con el desarrollo o el empeoramiento de enfermedades desmielinizantes, se han descrito casos con los tres inhibidores del TNF, con resolución de los síntomas en forma parcial o total posterior a la interrupción del fármaco, con repetición de los síntomas en caso de reexposición, por lo que se recomienda que debe evitarse el uso de biológicos, en pacientes con historia de trastorno desmielinizante^{3,4,5}.

Malignidad

Hasta la fecha no hay pruebas definitivas de mayor riesgo de malignidad, con antagonistas del TNF en pacientes con psoriasis, aunque se debe evitar el comienzo del tratamiento con biológicos, en caso de estar cursando una enfermedad neoplásica maligna o con historia reciente. Se puede comenzar tratamiento en caso de patología oncológica tratada y con un seguimiento libre de enfermedad de cinco años, donde la probabilidad de curación es alta.

Se recomienda evaluación periódica completa dermatológica para el cáncer de piel, incluyendo melanoma, previo al tratamiento y en intervalos regulares, especialmente en aquellos pacientes, con mayor riesgo del mismo al inicio del tratamiento.

Indicación de tratamiento con biológicos en psoriasis

Los tratamientos biológicos están indicados en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada a grave, definiéndose en esta categoría PASI > 10, DLQI >10 (índice de calidad de vida), superficie de compromiso corporal > 10 y pacientes con enfermedades localizadas, que involucran sitios de alto impacto emocional como: genitales, manos, pies, cabeza y cuello donde tiene una alta repercusión funcional y/o psicosocial.

Pacientes que recibieron previamente tratamiento sistémico clásico, incluyendo fototerapia y que actualmente no responden, lo tienen contraindicado, presentan intolerancias, efectos adversos o probable toxicidad, ya sea aguda o por dosis acumulada⁵.

Se incluyen en esta definición:

- . Pacientes que requieren altas dosis de tratamiento sistémico, con riesgo de aparición de efectos adversos o toxicidad acumulativa.
- . Pacientes en quienes no se consigue un control eficaz con agentes sistémicos solos o combinados.
- . Pacientes que presentan recaídas rápidas (menos de tres meses), después de suspender cualquier tipo de tratamiento.
- . Pacientes que por razones laborales, de disponibilidad horaria no sean candidatos a tratamiento con fototerapia⁵.

NOTA: nosotros actuamos simultáneamente, con terapias que toman elementos del psicoanálisis y pensamos que esta puede constituir una variable importante, que tiene más que ver con el caso a caso que con las mediciones de evidencias.

De esta manera, hay pacientes que comenzaron su mejoría al iniciar las gestiones por la medicación. A nadie decimos que no tiene curación.

Etanercept: (ETN) es una proteína de fusión anti-TNF, que se empleó por primera vez en estudios clínicos humanos en 1992. Los ensayos clínicos realizados demuestran que produce un beneficio significativo en los pacientes que padecen psoriasis; el etanercept se emplea también en la artritis reumatoidea, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, así como en afecciones vinculadas a la oclusión folicular.

Fue uno de los primeros fármacos biológicos que pudo administrarse por vía subcutánea por el propio paciente mediante autoinyección⁶.

Estructura química: es una proteína dimérica recombinante, completamente humanizada, generada por la fusión de dos receptores solubles (p75) TNF con el fragmento constante (Fc) de las inmunoglobulinas g1 (Ig G1), que incluye los dominios CH2 y CH3 de la inmunoglobulina; esta es la fracción que le proporciona estabilidad a la molécula.

Cada molécula de ETN puede unirse a dos de TNF alfa y actúa como transportadora y antagonista y de esta manera lo vuelve biológicamente inactivo.

La molécula se une al TNF α circulante y al de membrana, por lo que actúa como un antagonista del TNF α ^{6,7}.

Farmacocinética: el etanercept se absorbe lentamente desde el tejido subcutáneo y alcanza su máxima concentración en suero a las 48 horas, después de una dosis única de administración. Presenta una biodisponibilidad total del 60% al 76% y el tiempo medio de concentración máxima es de 51 horas. Se distribuye ampliamente en los tejidos y su presencia ha sido detectada en los huesos, hígado, bazo y riñón, entre otros. La concentración alcanzada en el líquido sinovial es similar a la de la del suero. Después de la unión del TNF, los complejos son metabolizados por proteólisis; los péptidos resultantes son eliminados principalmente por la orina y en menor medida por la vía biliar. La eliminación del organismo es lenta, con una vida media de aproximadamente 68 a 70 horas. No hay diferencias en la farmacocinética en función del sexo y la concentración en suero en pacientes de edad avanzada (65-87 años) niños y adolescentes (4-17 años), son similares a lo que se observa en los adultos (18-65 años). Los pacientes menores de 4 años presentan disminución del "clearance" de la droga. El peso y la superficie corporal son otras variables, que influyen en el aclaramiento y el volumen de distribución. No hay elevaciones notables en la concentración, en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática, por lo que los cambios de dosis no son necesarios en esta situación².

Mecanismo de acción: actúa mediante la unión reversible y competitiva tanto del TNF circulante como el unido a la membrana, los TNF α y TNF β . De esta manera previene la unión del TNF a receptores específicos de la superficie celular en las células blanco y por lo tanto, inhibe la activación de las células y en consecuencia, el efecto pro inflamatorio. El TNF está implicado en la proliferación de queratinocitos, en la inflamación dérmica, en la expresión de moléculas en las células endoteliales que favorecen la adhesión y extravasación de los linfocitos T activados y en la angiogénesis. Así, imita el etanercept el mecanismo fisiológico del TNF con su receptor inhibiendo la señalización intracelular, aunque con dos ventajas adicionales: 1- ya que es una molécula dimérica comprende dos receptores solubles, tiene una mayor afinidad para el TNF (50 a 1000 veces mayor) que los receptores solubles naturales monoméricas presentes en el organismo; 2- la porción Fc de la proteína de fusión aumenta su vida media en el plasma y por lo tanto, dura hasta cinco veces más en la circulación^{2,6}.

Posología y forma de administración: se administra por vía subcutánea. La dosis recomendada es de 25 mg dos veces a la semana o como esquema alternativo considerar 50 mg semanales, ya que estos dos regímenes de dosificación son equivalentes en término de eficacia. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana, la elección de la dosis depende de la clínica, la gravedad, extensión de la enfermedad y el peso corporal del paciente. En nuestra práctica, rara vez comenzamos con 100 mg semanales.

A los tres o cuatro meses de tratamiento se deberá evaluar al paciente y continuar posteriormente el tratamiento, hasta la remisión clínica o hasta un máximo de 24 semanas de tratamiento. En los pacientes en que no halla respuesta a las 12 semanas, situación excepcional en nuestra experiencia, debe interrumpirse el tratamiento.

La dosis de etanercept de 50 mg dos veces por semana, produce una respuesta más rápida y mejores resultados que la dosis de 25 mg dos veces por semana. Insistimos en que nuestra experiencia es excelente con 50 mg semanales y podemos llegar a un PASI 50 ó 75 a las ocho semanas.

El tratamiento puede suspenderse sin gran riesgo de rebote agudo de la enfermedad, aunque puede haber una tasa de respuesta inferior al reiniciar el tratamiento⁶.

Controles previos al inicio del tratamiento y monitoreo: evaluar PASI y DLQI previo al inicio del tratamiento, reevaluar a los tres meses y posteriormente cada seis meses.

Se recomienda la realización de una radiografía de tórax y una prueba de tuberculina intradérmica, en cara anterior de antebrazo (Mantoux o PPD 2 UT) previa a la administración del fármaco, para descartar infección activa o latente de tuberculosis (controvertida actualmente).

Rutina de laboratorio completa con hemograma, función renal ionograma y orina previa al comenzar el tratamiento y repetir a los tres meses, con controles posteriores cada seis meses.

Serologías para VHB, VHC, HIV.

Evaluación cardiológica y neurológica^{3,4,6}.

Efectos adversos: al ser utilizado en patología reumatológica desde hace más de 12 años. Los datos obtenidos en estudios clínicos y tras su comercialización, han demostrado un buen perfil de seguridad. Es un fármaco bien tolerado no hepatotóxico, ni nefrotóxico.

Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones cutáneas, en el sitio de inyección y consiste en edema, prurito o dolor. Aparece sobre todo en el primer mes de tratamiento y es más frecuente

en los pacientes que reciben 50 mg dos veces por semana^{6,8}.

Se han descrito infecciones como: neumonía, celulitis, tuberculosis (el riesgo es menor que en los pacientes tratados con infliximab o adalimumab) histoplasmosis, sepsis y otras infecciones graves; neoplasias sobre todo linfomas (pero no se ha establecido una clara relación causal); enfermedades desmielinizantes como esclerosis múltiple, neuritis óptica y mielitis transversa.

En aproximadamente un 6% de los casos, se han descrito la aparición de anticuerpos anti-etanercept, aunque estos no son neutralizantes y su presencia no se relaciona con pérdida de eficacia. El 11 % de los pacientes en tratamiento, con valores negativos previos de anticuerpos antinucleares, desarrollaron positividad para éstos y el 15 % anti-ADN doble cadena; también se han descrito anticuerpos anticardioplipina y casos aislados de lupus eritematoso y vasculitis³.

Menos frecuentemente aún anemias y pancitopenias.

Indicaciones del etanercept⁵.

1- Psoriasis en placas en adultos moderada a severa que no responde, tienen contraindicación precisa o son intolerantes a otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno más radiación UVA (PUVA). UVB.

2 - La artritis psoriásica (cuando la respuesta con fármacos antirreumáticos ha sido insuficiente).

3 - La artritis reumatoide.

4 - Artritis idiopática juvenil poliarticular.

Infliximab: es un anticuerpo monoclonal quimérico, 75% humano y 25% murino de clase Ig1 que neutraliza la actividad biológica del TNF α , al unirse con gran afinidad a las formas solubles y transmembranas de esta citocina e impide la unión de ésta a sus receptores. Formado por la unión de la región constante de inmunoglobulina humana y la región variable de origen murino específica para TNF^{3,6}.

Posología y forma de administración: se administra por vía endovenosa. La dosis en psoriasis es de 5 mg/kg de peso. La infusión debe realizarse con supervisión médica, con un período de observación de dos horas, debido a la posibilidad de reacciones agudas relacionadas con la perfusión.

Debe tenerse preparado durante la infusión un carro de emergencia que contenga adrenalina, antihistamínicos, corticoides y ventilación artificial. Para prevenir el riesgo de reacción relacionado a la perfusión, puede administrarse previamente un antihistamínico y un corticoide y en caso de ser necesario disminuir la velocidad del goteo.

El esquema terapéutico debe repetirse a las semanas 2 y 6 y a los tres meses, se debe evaluar la respuesta terapéutica; en los casos que responden, repetir cada ocho semanas para mantener el control de la enfermedad.

La terapia con infliximab es muy eficaz para la psoriasis en placa crónica. El inicio de acción es rápido, con una importante mejoría a las dos semanas de tratamiento y máxima respuesta a las diez semanas. En un 19 % de los pacientes, se ha visto una pérdida de la eficacia en el tratamiento, que se correlaciona con el desarrollo de anticuerpos anti-etanercept^{3,4,6}.

Controles previos al inicio de tratamiento y monitoreo: evaluar PASI y DLQI previo al inicio del tratamiento, reevaluar a los tres meses y posteriormente cada seis meses.

Investigar una infección tuberculosa activa o latente, historia clínica, antecedentes, contactos, Rx de tórax y una prueba de tuberculina intradérmica; si es negativa repetir en el antebrazo contralateral a

los 7-10 días, tomándose a esta como válida. Repetir a los dos meses de tratamiento. En caso de infección latente hay que iniciar tratamiento profiláctico con isoniazida y continuarlo por nueve meses. Si se considera necesario comenzar el tratamiento, debe realizar un mes previo de tratamiento con isoniazida. Rutina de laboratorio completa con hemograma, función renal ionograma y orina previa al comenzar el tratamiento y repetir a los tres meses, con controles posteriores cada seis meses. Se debe suspender el tratamiento en caso de aumentos de enzimas hepáticas, de cinco veces su valor normal o en caso de ictericia. También es criterio suspender tratamiento ante púrpura trombocitopénica idiopática, pancitopenia o agranulocitosis.

Serologías para VHB, VHC, HIV.

Solicitar interconsulta con cardiología, debe evitarse en caso de insuficiencia cardíaca grave. Cuando exista insuficiencia cardíaca leve o moderada, se debe suspender si hay nuevos síntomas o empeoramiento de la enfermedad de base.

Evaluación neurológica para descartar enfermedades desmielinizantes, estando contraindicado el comienzo de tratamiento en caso de: esclerosis múltiple, neuritis óptica y/o mielitis transversa. Debe suspenderse el tratamiento si aparecen síntomas neurológicos^{3,4}.

Efectos adversos: el infliximab es un fármaco relativamente bien tolerado, no es hepatotóxico ni nefrotóxico. La mayoría de las reacciones adversas se presentan durante la perfusión o en las primeras dos horas. Se presentan en el 20 % de los casos en forma de disnea, urticaria, mareos o cefaleas y un particular cuadro de edema y dolor acral, intenso y de difícil manejo, con una probabilidad dos o tres veces mayor, en los pacientes que desarrollan anticuerpos anti-infliximab. Parece que la aparición de anticuerpos es mayor en pacientes tratados intermitentemente y menor en los que reciben tratamiento continuo o metrotexato en forma simultánea.

Infecciones, siendo más frecuentes abscesos, celulitis, sepsis, que se hayan presentado precozmente en la post-infusión y tuberculosis.

Se han descrito casos de malignidades⁶.

Adalimumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-TNF. Se une específicamente al TNF α y neutraliza su función biológica, al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular.

Es un tratamiento eficaz para la psoriasis crónica en placa y en nuestra experiencia, de la pustulosa generalizada y artritis psoriásica.

El inicio de acción es rápido con mejoras significativas de la enfermedad dentro de las dos semanas de tratamiento, con efecto máximo entre la semana 12 y 16.

Se utiliza desde el 2003 en artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica y desde el 2007 para la enfermedad de Crohn⁴.

Posología y forma de administración: se administra por vía subcutánea. Se comienza con una dosis de carga de 80 mg en la semana 0, 40 mg en la semana 1 y posteriormente cada dos semanas. Continuando con este esquema hasta la semana 16, reconsiderar el tratamiento de pacientes que no responden en este lapso.

Se ha descrito el desarrollo de anticuerpos anti- adalimumab, asociándose con disminución de la eficacia, pero no con el desarrollo de efectos adversos⁵.

Así como con el etanercept, en nuestra experiencia y por errores de la administración, pudimos observar que con el inicio de 40 mg, mejoraron sin inconvenientes.

Efectos adversos: los más frecuentes son reacciones en el sitio de inyección; se presentan en el 15 % de los casos, pero en general no dan lugar a la suspensión del tratamiento, pueden ser infecciones virales, bacterianas y por *Candida*.

Mareos, cefaleas, vértigos, molestias intestinales, erupción cutánea, malestar general y astenia. Infecciones, nuevos casos de tuberculosis e infecciones oportunistas.

Malignidad, se han descrito casos de linfomas, aunque en general asociados a artritis reumatoidea, sin intervención en tratamientos con biológicos^{4,5}.

Agentes que inhiben otros pasos de la respuesta inmune: a través de los puntos anteriores nos hemos referido a los distintos agentes biológicos, que actúan mediante la inhibición del TNF alfa. Recientemente se han encontrado concentraciones en exceso de IL-12 y 23 en las placas de psoriasis y en líquido sinovial de los pacientes con artritis; tales citoquinas desempeñan un importante papel en la fisiopatología^{9,10}.

La IL-12 induce diferenciación hacia linfocitos Th1 y producción de TNF α , así como de INF gamma y la IL-23 induce la diferenciación hacia linfocitos Th17, relacionados con la hiperproliferación de queratinocitos. Tales interleucinas comparten la subunidad proteica p40 y el bloqueo de esta ofrece una alternativa terapéutica^{10,11}.

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano (IgG1), generado mediante técnicas de ingeniería genética, que se une con alta afinidad y especificidad a la subunidad proteica p40, compartidas por las IL-12 e IL-23 e impide que se unan al receptor, expresado en la superficie de los linfocitos T CD4+ y los linfocitos NK¹¹. Estas interleucinas juegan un importante rol en el mecanismo inmunopatológico, de una gran cantidad de trastornos autoinmunitarios como la enfermedad de Crohn, la psoriasis y la esclerosis múltiple.

Farmacocinetica y posología

El ustekinumab se administra por vía subcutánea, se absorbe y se elimina lentamente. Presenta una vida media promedio de 15-45 días, lo que permite una dosificación de mantenimiento cada 12 semanas¹¹. Muestra una concentración del fármaco en suero dosis dependiente con una farmacocinetica lineal.

Se ha fijado la dosis según su peso corporal. En pacientes con peso inferior o igual a 100 kg se administra 45 mg en la semana 0 y 4. En pacientes con peso superior a 100 kg se administra 90 mg en la semana 0 y 4. En ambos casos se administra una dosis de mantenimiento cada 12 semanas. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no hayan respondido tras 28 semanas de tratamiento.

Eficacia, seguridad y tolerancia

Ustekinumab ha sido aprobado por la F.D.A en Setiembre del 2009 para los adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.

Los ensayos clínicos más importantes que evalúan la eficacia y la seguridad de ustekinumab en psoriasis son: el PHOENIX-1 y PHOENIX-2. Ambos están en gran escala, controlados con placebo Fase III^{10,12}.

En ambos ensayos se aleatorizaron los pacientes para recibir ustekinumab en dosis de 45 mg, 90 mg o placebo en las semanas 0-4 y después cada 12 semanas. Aproximadamente el 70 % de los que recibieron 45 mg alcanzaron un PASI 75 a las 12 semanas, un 80% de los que recibieron 90 mg, en

comparación de un 3% en el grupo placebo. La mayor tasa de respuesta se logró en la semana 24. También se realizó un trabajo en el que se compara eficacia y seguridad de ustekinumab y etanercept, en el tratamiento de la psoriasis moderada a severa (ACCEPT)¹³. En el grupo de etanercept los pacientes recibieron 50 mg dos veces por semana, mientras que dos grupos de pacientes recibieron ustekinumab 45 mg o 90 mg en las semanas 0 y 4⁹. Se observó una respuesta del PASI 75 en 68%, el 74% para los grupos que recibieron ustekinumab y del 57% para los que recibieron etanercept. Posteriormente, los pacientes que no respondieron a etanercept se les administró ustekinumab, con una respuesta de casi el 50 % dentro de las primeras 12 semanas¹¹. Esto nos haría pensar en una alternativa de ustekinumab ante etanercept, en el tratamiento de la psoriasis moderada a severa y para los pacientes que no responden primariamente o se hacen intolerantes a inhibidores de TNF¹¹. En otro orden de cosas, no se trata de elegir al más veloz en inmunodeprimir como si se tratara de una carrera, ya que en nuestra práctica, cuando el paciente va mejorando se va sintiendo mejor en forma independiente que cuando se produce por ejemplo el PASI 75.

Es generalmente bien tolerado, no hubo diferencias significativas entre los efectos adversos registrados entre los grupos en tratamiento y el placebo. Los efectos adversos más frecuentes encontrados en el ensayo PHOENIX 1 y 2 fueron: infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, nasofaringitis, dolores de cabeza y artralgias. Existe el riesgo de infección al igual que con otros inmunosupresores. Se han observado casos de infección por reactivación latente de tuberculosis, micobacterias y *salmonella*.

Golimumab

Aún no ha sido autorizado en nuestro medio para psoriasis cutánea, ni promocionado a estos fines por la empresa farmacéutica correspondiente; existen datos acerca de su utilidad en este sentido, que juzgamos ya nos va a contar la reumatología cuando tal vez mejoren juntas artritis y piel. Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano anti-TNF α IgG 1K, que se une con gran afinidad y especificidad al TNF- α soluble y transmembrana. Fue aprobado por los EEUU y Canadá en abril del 2009, para el tratamiento de la artritis reumatoidea, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Tanto como terapia biológica de primera línea o como una alternativa, después de discontinuar el tratamiento con otros anti-TNF- α o metotrexato y se encuentra en estudio para tratamiento de colitis ulcerosa y asma persistente grave¹⁴.

DOSIS Y FÁRMACOCINETICA

El golimumab se administra por vía subcutánea, en dosis de 50 y 100 mg cada 4 semanas. Se absorbe lentamente y alcanza la concentración sérica máxima a los cuatro días. Tiene una vida media de dos semanas^{14,15,16}. Se ha observado que las variables que intervienen en la depuración del fármaco son: el peso del paciente, el uso concomitante con metotrexato, la prevalencia de anticuerpos a golimumab y los niveles de proteína C reactiva. El peso del paciente fue también una variable significativa en el volumen de distribución del fármaco¹⁴.

DESARROLLO MOLECULAR

Se realizó mediante inmunización de ratones transgénicos con TNF- α humano, con la consiguiente secreción por estos de clones de anticuerpos anti TNF- α . Estos anticuerpos fueron aislados y clasificados según su capacidad, para neutralizar el TNF- α por técnicas de citotoxicidad.

Posteriormente fue clonado secuenciado y re-expresado en células de mieloma. Como resultado se obtuvieron secuencias de aminoácidos, de las regiones constantes de las cadenas pesadas y livianas de Golimumab totalmente humanas. Por lo tanto, son idénticas a las regiones constantes de infliximab. En contraste con las regiones variables de las cadenas pesadas y livianas que son de origen murino, las regiones variables de golimumab también son humanas^{14,16}.

Se realizaron distintos estudios científicos, para evaluar la efectividad y seguridad del golimumab en el tratamiento de la artritis psoriásica. Entre estos estudios se destaca GO-REVEAL que fue el primer estudio multicéntrico, doble ciego controlado con placebo, a gran escala en pacientes con artritis psoriásica. Participaron 405 pacientes, los pacientes elegidos fueron adultos con diagnóstico de artritis psoriásica, de por lo menos seis meses de evolución a pesar de tratamiento con fármacos antireumáticos o aine. Los pacientes se aleatorizaron para recibir golimumab 50 mg, 100 mg o placebo por vía subcutánea en la semana 0-4-8-12-16-20-24^{14,15}.

El principal criterio de valorización del estudio fue el porcentaje de pacientes, que presentaba una mejoría del 20% del ACR en la semana 14 (se define como una mejoría del 20% en el número de articulaciones inflamadas) y en la semana 24¹⁶.

Resultados GO-REVEAL

Golimumab fue significativamente mejor que el placebo para mejorar la artritis psoriásica. Presentó un ACR 20 en la semana 14 del 51% con 50 mg de golimumab - 45% con 100mg y 9% con placebo. En la semana 24 una respuesta del 56% - 66% y 1% con golimumab 50 mg - golimumab 100 mg y placebo respectivamente.

En cuanto al compromiso cutáneo se evaluaron a los pacientes, que tenían por lo menos un 3 % de la superficie corporal comprometida mediante el PASI (índice de gravedad y área de la psoriasis). Se obtuvo una respuesta del PASI 75 en la semana 14 del 40% con dosis de 50 mg de golimumab, 58% con 100 mg y 3% con placebo. En la semana 24 una respuesta del 56% - 66% -1% con dosis de 50 mg -100mg de golimumab y placebo respectivamente^{14,15,16}.

También se evaluó el compromiso ungueal mediante un índice de severidad (NAPSI), obteniéndose en la semana 24 una mejoría del 33 % con 50 mg de golimumab, 54% con 100 mg de golimumab en contraposición con una respuesta del 0% con placebo.

Otros datos que se obtuvieron fueron a nivel sérico, donde golimumab induce una reducción en los marcadores de inflamación. Reveló una disminución significativa de los receptores de TNF, proteína C reactiva, el amiloide sérico, IL-6, IL-16, IL-18, ICAM-1, MMP-3 y otras proteínas inflamatorias en la semana 14, en comparación de los tratados con placebo.

Se observaron también mejorías en parámetros clínicos, incluidos el DAS28 (nivel de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones), la función física y la calidad de vida que mejoraron significativamente.

SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS

El perfil de seguridad y tolerancia de golimumab es comparable a la de otros fármacos anti-TNF α . Estos fármacos, como se mencionó anteriormente, se asocian con un mayor riesgo de desarrollar infecciones oportunistas y linfomas.

Se recomienda en los pacientes que recibirán tratamiento con golimumab, controlar signos y síntomas de infección durante el tratamiento, con principal importancia en la detección de tuberculosis activa o latente y si está presente, realizar tratamiento previo al inicio del tratamiento

biológico.

Los efectos adversos más frecuentes descritos son: cefalea, vértigo, eritema en el lugar de inyección (en menor frecuencia que con otros anti-TNF α). La tasa global de infecciones en los pacientes tratados con golimumab fue comparable al grupo placebo¹⁵.

RESULTADOS

Se ha demostrado mediante este trabajo, que la terapia biológica resulta una herramienta atractiva para el tratamiento de psoriasis moderada a grave, que no responde o tiene contraindicado el tratamiento clásico, presentando un perfil de seguridad similar a otros inmunosupresores. Tanto etanercept como adalimumab presentan como principal ventaja, la posibilidad de autoadministrarse por vía subcutánea, siendo sus efectos adversos más frecuentes las reacciones en el sitio de inyección.

Presenta un control de la enfermedad cutánea, alcanzando un PASI 75 a las dos semanas con infliximab y adalimumab y en la semana 12 con etanercept. La principal desventaja con infliximab es la administración endovenosa, con posibles efectos adversos anafilácticos durante la infusión y el desarrollo de anticuerpos frente a infliximab, que se correlaciona con la pérdida de la eficacia. La principal desventaja de la terapia biológica en general es su alto costo.

CONCLUSIÓN

El ketoconazol, el aciclovir y los retinoides marcaron hace más de treinta años, innovaciones terapéuticas que vinieron a contribuir a la solución de verdaderos imposibles.

En lo que a medicamentos se refiere, hasta la aparición de los biológicos nada ha llegado a tener la importancia del trío mencionado, ya que la farmacología tradicional en psoriasis por propias limitaciones terapéuticas o por intolerancia, no se puede comparar con los resultados que generó esta irrupción en constante perfeccionamiento.

Como consecuencia de las complejas gestiones para conseguirlos debido a su aún onerosa condición, en nuestra experiencia ha mejorado la relación médico paciente y hasta se han producido curiosas y extraordinarias mejorías en ciertos casos, cuando pacientes sin esperanzas, se pusieron de pie y llegaron a la instancia de la inyección del biológico, ya mejorando bajo los efectos de la inyección de fe que les inyectó el médico.

Con esta propuesta de investigación cerramos esta actualización bibliográfica sobre biológicos en psoriasis.

REFERENCIAS

1. Amaya J. Descripción molecular de TNF α . *Reumatología* 2003; 19 (2):112-120.
2. Douden E. Introduction chemical structure of etanercept, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101 (1): 1-4.
3. Gamó R y López E. Terapia biológica y psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97 (1): 1-7.
4. Smith C, Anstey A, Barker J, Burder A, Chalmers R, Chandler D, Finlay A, Griffiths C, Jackson K, Mchugh N, Mckenna K, Reynolds N y Ormerod A. British Associations of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for Psoriasis. *Br J Dermatol* 2009.
5. Puig L, Bordas X, Carrascosa J, Dauden E, Ferrandiz C, Hernanz J, López- Esterberanz J, Moreno J, Sánchez-Carazo J, Vanaclocha F y Vázquez-Verga H. Documento de consenso sobre la evaluación y el tratamiento de la psoriasis moderada/grave del grupo español de psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: 207-286.
6. Echeverri Montañó M, Aristizaba Dávila A, Vargas F, Molina J, Pinto L y Zuluaga A. Nuevos avances de la terapia biológica en la psoriasis. *Med Cutan Iber Lat Am* 2005; 33 (1): 7-17.
7. Fernández-Cruz E, Alecsandru D y Rodríguez-Sanz C. Introducción a los fármacos biológicos. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99 (4): 2-6.
8. Molina T. Etanercept. *Rev Esp Reumatol* 2002; 29 (3): 116-119.
9. Christopher E, Griffiths M, Bruce E, Strober A y col. A comparison of Ustekimumab and Etanercept for moderate- to – severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010; 362: 118-128.
10. Uhlenhake E and Mehregan D. Ustekinumab: differential use in psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2011; 4: 93-99.
11. Scherl E, Kumar S y Warren R. Review of the safety and efficacy of ustekinumab. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3 (5): 321-328.
12. García-Valladares I, Cuchacovich R y Espiniza L. Comparative assessment of biologics in treatment of psoriasis: drug design and clinical effectiveness of ustekinumab. *Drug Des Devel Ther* 2001; 10 (5): 41-49.
13. López V y Jordá E. Tratamiento de la psoriasis en placas con ustekinumab. *Piel (Barc ,Ed, Impr)* 2010; 25 (2):106-111.
14. Kay J y Rahman M. Golimumab: A novel human anti- α monoclonal antibody for the treatment of Rheumatoid arthritis, Ankylosing spondylitis, and Psoriatic arthritis. *Core Evid* 2010; 15 (4): 159-170
15. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P y col. Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (8): 2555.

16. Oldfield V y Plosker G. Golimumab in the treatment of Rheumatoid arthritis, Psoriatic arthritis and Ankylosing spondylitis. *Biodrugs* 2009; 23 (2): 125-135.