

# Tratamiento de la psoriasis extensa y refractaria con infliximab



Laura Mahiques Santos<sup>a</sup>, Teresa Martínez-Menchón<sup>a</sup>, José Luis Sánchez Carazo<sup>a</sup>, Vicente Oliver Martínez<sup>a</sup>, Carlos Joaquín Soriano Navarro<sup>b</sup> y José Miguel Fortea Baixauli<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología y Venereología. Hospital General Universitario. Valencia.

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario. Valencia. España.

**FUNDAMENTO Y OBJETIVO:** El objetivo de este estudio fue determinar el número y la proporción de pacientes con psoriasis extensa y refractaria que mejoraron tras la administración de infliximab.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Se estudió a pacientes con psoriasis grave refractaria a otros tratamientos sistémicos, a los que se les administró infliximab (5 mg/kg) en las semanas 0, 2, 6, y posteriormente cada 8 semanas. Presentamos los resultados del Psoriasis Assessment and Severity Index (PASI) y de la Body Surface Assessment (BSA) en las semanas 6 y 30.

**RESULTADOS:** El 90% de los pacientes experimentaron una mejoría en el PASI y la BSA respecto de los basales ya en la semana 6. El 63,6% de ellos alcanzó una mejoría del 75% en el PASI y el 72,7% una mejoría del 50% en la BSA. Esta mejoría se mantuvo hasta la semana 30 en un 54,5 y un 72,7%, respectivamente. El fármaco fue bien tolerado, sin reacciones adversas.

**CONCLUSIONES:** El infliximab parece una buena opción en el tratamiento de pacientes con psoriasis extensa y refractaria a tratamientos habituales.

**Palabras clave:** Psoriasis. Citocinas. Tratamiento inmunitario.

Treatment of severe refractory psoriasis with infliximab

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Infliximab is a chimeric monoclonal antibody that binds to tumor necrosis factor  $\alpha$  and blocks the inflammatory response. The purpose of this study was to assess the effects of infliximab in patients with severe and refractory psoriasis.

**PATIENTS AND METHOD:** Eleven patients with severe and refractory psoriasis were included in an open-label clinical trial. Patients received infliximab 5 mg/kg intravenously at weeks 0, 2, 6 and every 8 weeks. Psoriasis Assessment and Severity Index (PASI) and BSA (Body Surface Assessment) were used to monitor disease activity with each dose. Results at weeks 6 and 30 are shown.

**RESULTS:** 90% of patients improved their PASI and BSA basal scores early at sixth week, achieving 63.6% (PASI<sub>75</sub>) and 72.7% (BSA<sub>50</sub>). This improvement was maintained until the 30<sup>th</sup> week (54.5% and 72.7%, respectively). Infliximab was well tolerated and there was no significant adverse reaction.

**CONCLUSIONS:** Infliximab seems an effective therapy for severe and refractory psoriasis.

**Key words:** Psoriasis. Cytokines. Immune therapy.

Correspondencia: Dra. L. Mahiques Santos. Servicio de Dermatología y Venereología. Hospital General Universitario. Avda. Tres Cruces, s/n. 46014 Valencia. España. Correo electrónico: laura\_mahiques@aevd.es

Recibido el 29-12-2003; aceptado para su publicación el 20-4-2004.

La psoriasis es una afección crónica de la piel que cursa por brotes y que afecta aproximadamente al 1-3% de la población general; asimismo un 10% de los pacientes tienen afección articular<sup>1</sup>. Su etiología no está aclarada completamente. Parece ser que existe una fuerte base genética y se han determinado algunos *locus* que predisponen a la enfermedad. El mecanismo desencadenante de la psoriasis sigue siendo desconocido, pero podría estar relacionado con procesos autoinmunitarios, y se ha hallado un aumento de la actividad de las células T en la piel de las lesiones<sup>2</sup>.

Diversos estudios han mostrado un predominio de mediadores inflamatorios de inmunidad celular (respuesta Th1) sobre la inmunidad humoral en la placa de psoriasis, lo que ha llevado a la hipótesis de un desequilibrio en la respuesta inflamatoria como mecanismo fisiopatológico<sup>2,3</sup>. El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino que se une con gran especificidad y afinidad al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en su forma transmembrana, inhibiendo su actividad. Actualmente está aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento de la artritis reumatoide grave, enfermedad de Crohn grave y enfermedad de Crohn fistulizante; algunos estudios recientes han mostrado su efectividad en el tratamiento de la psoriasis<sup>1,4-6</sup>.

Presentamos nuestra experiencia con el uso de infliximab (Remicade®) en un grupo de pacientes con psoriasis extensa, refractaria a otros tratamientos sistémicos.

## Pacientes y método

Se seleccionó a un total de 11 pacientes. Todos presentaban una psoriasis extensa en la variedad de grandes placas, refractaria a múltiples tratamientos con un Psoriasis Assessment and Severity Index (PASI) superior a 10, y que habían presentado una respuesta limitada o ausencia de respuesta, en al menos un ciclo, a uno o varios de los fármacos siguientes: metotrexato, ciclosporina A y acitretino<sup>1</sup>. Todos presentaban afectación articular (artropatía) y habían precisado el empleo de metotrexato y/o antiinflamatorios no esteroideos para su tratamiento.

Se informó de los posibles efectos secundarios de la medicación a todos los pacientes, que dieron su consentimiento informado por escrito antes de incorporarse al estudio. Se solicitó el empleo de infliximab como uso compasivo a la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad y Consumo por ser en el momento de su utilización un fármaco de uso restringido. Se practicó a todos los pacientes un estudio basal, previo a la inclusión en el estudio, que consistió en: hemograma, bioquímica, prueba de Mantoux y radiografía de tórax. Durante las sucesivas visitas se hizo un análisis

previo a la administración de cada dosis que incluyó hemograma y bioquímica hepática.

La evaluación de la enfermedad se realizó mediante el PASI y la Body Surface Assessment (BSA), y se consideró grave cuando las puntuaciones eran superiores a 10 y el 10%, respectivamente<sup>7</sup>.

Para evitar distorsión en la interpretación de los resultados todas las observaciones las realizó el mismo investigador. En cada ciclo se practicó una exploración clínica detallada y se evaluó a cada paciente según las especificaciones del protocolo.

La administración de infliximab (Remicade®, Schering Plough) se hizo por vía intravenosa, a dosis de 5 mg/kg durante 2 h, con un filtro de proteínas de baja afinidad. En todos los casos se administraron de forma sistemática paracetamol (1 g) y dextclorfeniramina (2 mg) para evitar las posibles reacciones infusionales inmediatas. Las dosis se administraron en las semanas 0, 2, 6 y, posteriormente, cada 8 semanas (pauta aprobada por la Food and Drug Administration para la artritis reumatoide).

Durante el tratamiento, los pacientes que empleaban metotrexato por su artropatía pudieron seguir empleándolo por ser un fármaco que no modifica la respuesta inicial al infliximab y que puede evitar el desarrollo de anticuerpos frente a él<sup>8</sup>. La dosis de metotrexato se mantuvo constante al inicio del tratamiento y se retiró posteriormente tras la tercera dosis de infliximab. Durante el estudio y en las 8 semanas previas no se permitió el uso de medicaciones que pudieran afectar el curso de la enfermedad. Si se permitió el uso de glucocorticoides de baja potencia y cremas emolientes.

El objetivo primario fue determinar el número y la proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría del 75% en el PASI respecto del basal (PASI<sub>75</sub>) en las semanas 6 y 30. Los objetivos secundarios fueron el número y la proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría del PASI del 50% respecto al basal (PASI<sub>50</sub>) y una mejoría del 50% en el BSA respecto al basal (BSA<sub>50</sub>) en las mismas semanas.

Se muestran aquí los resultados tras la tercera y sexta dosis.

## Análisis estadístico

Las variables numéricas se expresan como media (desviación estándar). Las variables cualitativas se representan como porcentajes. Las diferencias entre las puntuaciones del PASI y BSA respecto a los valores basales se analizaron mediante el test del rango con signo de Wilcoxon.

Todos los análisis se realizaron según el principio de intención de tratar.

Para los cálculos estadísticos se utilizó el paquete estadístico SPSS® versión 10.

## Resultados

Se incluyó a 11 pacientes de entre 24 y 72 años de edad con una media (desviación estándar) en el PASI basal de 38 (8) (intervalo de confianza del 95%, 33-43) y en el BSA basal de 49 (24) (intervalo de confianza del 95%, 32-65). Una de las pacientes no pudo completar la medicación hasta la semana 30 tras diagnosticársele un nódulo tumoral maligno mamario después de la tercera dosis. Diez pacientes completaron el tratamiento hasta la semana 30.

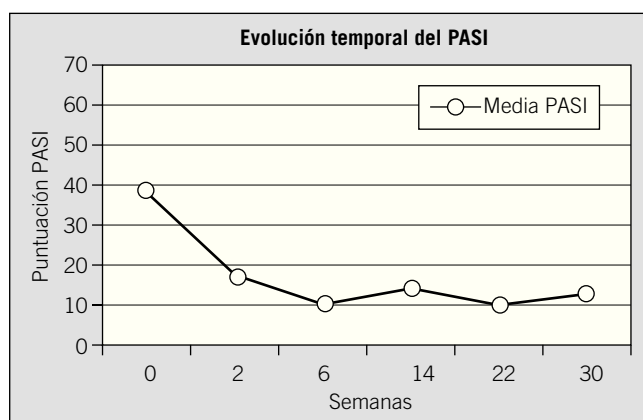


Fig. 1. Evolución del Psoriasis Assessment and Severity Index (PASI) con las sucesivas dosis de infliximab hasta la semana 30.

Diez de los pacientes (90%) disminuyeron su puntuación en el PASI ya en la semana 6 respecto de la basal ( $p < 0,01$ ), y 7 de los pacientes (63,6%) alcanzaron el objetivo primario (PASI<sub>75</sub>). Nueve (82%) de los pacientes mejoraron su PASI respecto del basal en la semana 30 ( $p < 0,01$ ), 8 (72,7%) alcanzaron el PASI<sub>50</sub> y 6 (54,5%) de ellos alcanzaron el PASI<sub>75</sub> (tabla 1; fig. 1).

La BSA también experimentó una mejora en 10 (90%) de los pacientes en la semana 6 ( $p < 0,01$ ). De ellos, 8 (72,7%) alcanzaron la BSA<sub>50</sub>. En la semana 30, 9 pacientes (81,2%) presentaban una mejora respecto a la BSA basal ( $p < 0,01$ ), alcanzando también 8 (72,7%) la BSA<sub>50</sub>. Como efectos adversos sólo se detectó un episodio de una reacción infusional inmediata de tipo urticarial, que cedió con la perfusión de un antihistamínico.

## Discusión

Diversos estudios han tipificado el infiltrado inflamatorio de la placa psoriásica, que está formado en su mayor parte por células linfoides de estirpe T y dendrocitos<sup>2</sup>. Se ha visto que la actividad de la placa coincide con un aumento de linfocitos T helper (CD4+, HLA-DR+), mientras que en la resolución predomina la infiltración y activación epidérmicas de linfocitos T supresores (CD8+). Parece ser que la activación linfocitaria se produce localmente en la epidermis, como demuestra la mayor expresión en los linfocitos epidérmicos del receptor

para la interleucina 2 respecto al expresado por los linfocitos en la dermis y sangre. La respuesta inmunitaria implicada es del subtipo Th1 o celular, con un aumento local de expresión de citocinas intermediarias características de él (interferón gamma, TNF- $\alpha$  e interleucinas 1, 2, 8 y 12)<sup>2,9</sup>. Dentro de los nuevos fármacos cuyo mecanismo de acción se basa en la actuación sobre las citocinas y los receptores de la célula T mediadores de la inflamación se encuentra el infliximab<sup>1</sup>, un anticuerpo monoclonal quimérico murino que se une con alta afinidad al TNF- $\alpha$ , tanto en su forma soluble como en su forma transmembrana, e inactiva la acción de esta molécula. El bloqueo del TNF- $\alpha$ , por tanto, disminuiría la inflamación celular en la placa de psoriasis<sup>2</sup>. Diversos estudios han mostrado su eficacia en el tratamiento de la psoriasis<sup>6,10</sup> y su mayor efectividad respecto a otros fármacos más selectivos que actúan en escalones posteriores de la cascada inflamatoria<sup>1</sup>.

En nuestro estudio, la mayoría (90%) de los pacientes que recibieron infliximab experimentaron una rápida mejora en el PASI y en la BSA respecto a sus valores basales, ya objetivada en la semana 6 –tras la administración de la segunda dosis–, lo que coincide con resultados previos<sup>1,6</sup>. Esta mejora se mantiene con las siguientes dosis hasta la semana 30. Si bien es cierto que al principio mantuvimos en algunos pacientes el tratamiento con metotrexato que llevaban antes del infliximab, pensamos que esto no interfiere con los datos de

eficacia inicial, ya que las dosis no se modificaron y, hasta entonces, ninguno de los tratamientos había producido aclaramiento de las lesiones. El motivo de no retirar inicialmente este fármaco fue evitar el empeoramiento de la artropatía en el intervalo hasta el inicio de la actuación del infliximab. El metotrexato se retiró en los pacientes después de la tercera dosis (semana 6), al alcanzar el PASI<sub>75</sub>, sin que se hubiese producido un empeoramiento de las lesiones cutáneas ni de la clínica articular.

La aparición de un nódulo tumoral mamario en una de las pacientes no es atribuible al fármaco, ya que, dado su tamaño, ya debía de estar presente en el momento de comienzo del tratamiento.

Las características de nuestros pacientes no permitieron tener un grupo control por motivos éticos. Esto, en principio, impediría atribuir la mejoría experimentada por los enfermos exclusivamente al fármaco pero, dada la refractariedad de su psoriasis a todos los tratamientos previos –incluido el metotrexato usado para la artropatía–, pensamos que el infliximab es el responsable de estos cambios. Además, el mantenimiento de esta mejora pese a la retirada del metotrexato apoya esta hipótesis.

En definitiva, el infliximab parece una buena opción en el tratamiento de pacientes con psoriasis extensa y refractaria a los tratamientos habituales, en los que consigue una rápida mejora de la enfermedad. Sin embargo, las dosis y duración del efecto del fármaco en esta enfermedad todavía no están bien establecidas. Además, hacen falta estudios más amplios y a largo plazo para evaluar la eficacia y seguridad de este nuevo fármaco<sup>10</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Doodley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1842-7.
- Gottlieb AB. Psoriasis: immunopathology and immunomodulation. *Dermatol Clin* 2001;19: 649-57.
- Gottlieb AB. Immunopathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol* 1997;133:781-2.
- Gottlieb AB, Masud S, Ramamurthi R, Abdulghani A, Romano P, 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;48:68-75.
- Schopf R, Aust H, Knop J. Treatment of psoriasis with the chimeric monoclonal antibody against tumor necrosis factor  $\alpha$ , infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:886-91.
- Oh CJ, Das KM, Gottlieb AB. Treatment with anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:829-30.
- Feldman SR. The design of clinical trials in psoriasis: lessons for clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S62-S5.
- Gottlieb AB. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S112-S7.
- Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S44-50.
- Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, Li S, Doodley LT, Baker DG. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:829-35.

TABLA 1

Número y porcentaje de pacientes que alcanzan una mejora del 75% en el Psoriasis Assessment and Severity Index (PASI<sub>75</sub>) en las semanas 6 y 30

	Mejoría PASI <sub>75</sub>			
	Semana 6		Semana 30	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Mejoría				
No	4	36,4	4	36,4
Sí	7	63,6	6	54,5
Total	11	100	10	90,9
Perdidos	0	0	1	9,1
Total	1	100	11	100