

## Nuevos horizontes en el tratamiento de la psoriasis



Carlos Ferrándiz

*Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.*

La psoriasis es un enfermedad inflamatoria de base inmunológica que afecta aproximadamente al 2% de la población mundial<sup>1</sup>. Su prevalencia en España se ha estimado en el 1,4%, lo que significa que aproximadamente 600.000 personas están afectadas de la enfermedad en nuestro país<sup>2</sup>. Aproximadamente un 30% padece una forma moderada-grave de la enfermedad<sup>3,4</sup> y requiere, por tanto, tratamientos sistémicos o basados en la fototerapia.

En el momento actual la psoriasis no tiene cura y, como es una enfermedad crónica que en más del 60% de los afectados se inicia antes de los 30 años<sup>3</sup>, la mayoría de los enfermos necesitarán tratamientos durante 3 a 5 décadas.

Los tratamientos sistémicos hasta ahora existentes incluyen básicamente la ciclosporina, el metotrexato y el etretinato, y los tratamientos basados en la fototerapia, los psoralenos más radiaciones ultravioleta A y el tratamiento con luz ultravioleta B de banda estrecha. Todos han mostrado ser eficaces en el control a corto plazo de la enfermedad, si bien el nivel de evidencia es desigual y está basado en la experiencia clínica, ya que en el momento de ser aprobados por las agencias evaluadoras de medicamentos no se utilizaban los parámetros de respuesta que hoy día se utilizan ni, salvo en el caso de la ciclosporina, se contrastaron en estudios aleatorizados a doble ciego y comparados con placebo.

En cualquier caso, aun aceptando su eficacia, el uso prolongado de estos tratamientos tiene sus limitaciones derivadas de la toxicidad orgánica acumulativa, el riesgo de neoplasias a largo plazo, las interacciones farmacológicas con fármacos de uso habitual, la necesidad de monitorización y en algún caso, como con la fototerapia, su «incomodidad» y escasa accesibilidad<sup>5</sup>. Todo ello repercute negativamente en la calidad de vida de estos pacientes, ya de por sí bastante baja debido a la propia enfermedad<sup>6</sup>, a la vez que deja patente la necesidad de nuevos agentes sistémicos que mejoren el perfil de seguridad, a largo plazo, de los tratamientos existentes.

Sin embargo, el mejor conocimiento de la patogenia de la enfermedad y los avances habidos en el campo de la biología molecular y tecnología han propiciado que la psoriasis se haya convertido en el foco de tratamientos innovadores basados en el uso del denominado tratamiento biológico, que está demostrando una relación beneficio/riesgo favorable para estos pacientes<sup>7</sup>.

Los fármacos utilizados en el tratamiento biológico, nombre atribuible a la naturaleza proteica de los fármacos y a su origen, se clasifican en 3 grupos en función de sus características: anticuerpos monoclonales (quiméricos, humanizados y humanos), proteínas de fusión y citocinas recombinantes. Estos fármacos están dirigidos a actuar sobre dianas muy concretas situadas en puntos clave de la patogenia de la enfermedad. Ésta se basa en una reacción inmunológica de

tipo retardado en la que un antígeno o autoantígeno, aún desconocido, sería captado por la célula de Langerhans que, tras viajar a los ganglios linfáticos, lo presentaría a los linfocitos T vírgenes. Estos, tras la actuación de una serie de moléculas estimuladoras y coestimuladoras, se activarían y darían lugar a la proliferación clonal de linfocitos efectores memoria, que expresarían el antígeno asociado a los linfocitos cutáneos y se diferenciarían en el subgrupo Th1. Tras interaccionar con diversas moléculas de adhesión de la célula endotelial, abandonarían la circulación general en las vénulas poscapilares y migrarían a la piel, donde, tras entrar de nuevo en contacto con el antígeno, originarían la liberación de citocinas encargadas de orquestar y amplificar la respuesta inflamatoria y producir la hiperproliferación y diferenciación anormal de los queratinocitos característicos de la enfermedad<sup>8</sup>.

Basándose en esta patogenia se han diseñado diferentes estrategias para actuar sobre la enfermedad, cada una de las cuales ofrece numerosas dianas potenciales<sup>9</sup>: evitar la maduración de la célula de Langerhans, evitar la activación del linfocito T a través del bloqueo de receptores responsables de las señales estimuladoras o coestimuladoras, evitar su proliferación actuando sobre los receptores de la interleucina 2, interferir en la diferenciación de los linfocitos T (desviación inmunitaria) y, finalmente, bloquear las citocinas efectoras (interleucina 2, interferón y factor de necrosis tumoral) o sus receptores.

En este momento son numerosos los agentes biológicos en distintas fases de desarrollo, siendo 4 los más avanzados, aprobados ya o en fase de aprobación por la Food and Drug Administration y la Agencia Europea de Evaluación del Medicamento: 2 de ellos, el infliximab y el etanercept, son agentes antifactor de necrosis tumoral; el alefacept evita la activación de las células T a través del bloqueo de la señal coestimuladora antígeno 3 de la función linfocitaria-CD2, y el efalizumab, que bloquea la interacción antígeno 1 de la función linfocitaria-molécula 1 de adhesión intracelular, presenta un triple mecanismo de acción al evitar la estimulación del linfocito T, su migración a la piel y la interacción linfocito T-queratinocito.

Mahiques et al<sup>10</sup> presentan, en este número de MEDICINA CLÍNICA, los espectaculares resultados del uso del infliximab en una pequeña serie de enfermos con psoriasis moderada-grave, refractaria a otros tratamientos sistémicos, con ausencia prácticamente total de efectos secundarios.

El uso de infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico antifactor de necrosis tumoral, está aprobado en la artritis reumatoide y en la enfermedad de Crohn. Sin embargo, se ha empezado a ensayar en la psoriasis y, aunque la mayoría de los datos existentes sobre su eficacia hacen referencia a casos aislados y estudios abiertos en pequeñas series, ya están en marcha diversos ensayos clínicos, algunos ya publicados, y su aprobación en la psoriasis parece cercana. En todos ellos se muestra una eficacia muy buena, medida como la mejoría del 75% del Psoriasis Assessment and Severity Index (PASI) basal, en alrededor del 80% de los pacientes, porcentaje muy superior al obtenido con cualquier

Correspondencia: Dr. C. Ferrándiz.  
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.  
Ctra. de Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.

Recibido el 16-7-2004; aceptado para su publicación el 22-7-2004.

otro tratamiento biológico<sup>11,12</sup>. También es de destacar su rapidez de acción, por otro lado lógica si se tiene en cuenta que actúa bloqueando el último eslabón de la cascada inflamatoria responsable de la enfermedad. Sin embargo, su utilización ofrece algunas dudas o problemas. Uno de ellos es su naturaleza quimérica, que probablemente es la causa del desarrollo de anticuerpos causantes de la reacción tipo enfermedad del suero que se observa en algunos enfermos tras la infusión y que, además, podría tener un efecto neutralizante, lo que ha provocado una duda razonable sobre su efectividad a largo plazo<sup>13</sup>. Otro problema es su uso en países con alta prevalencia de tuberculosis, ya que en estudios de farmacovigilancia poscomercialización, derivados de su utilización en la artritis reumatoide y en la enfermedad de Crohn, se ha podido observar una reactivación de tuberculosis latentes en un porcentaje considerable de pacientes. El tercer problema es su vía de administración, en forma de infusión intravenosa, lo que acarrea ciertas molestias e inconveniencias para el enfermo y lo inhabilita para su uso habitual en la consulta, a excepción de que se disponga de la estructura asistencial necesaria (hospitales de día). Por último, se desconocen sus efectos secundarios a largo plazo en uso intermitente.

A pesar de ello, la aparición de los tratamientos biológicos debe verse como un importante avance en el tratamiento de la psoriasis y abre una esperanza a estos enfermos, ya que cubren 2 de los grandes inconvenientes del tratamiento sistémico de la psoriasis al carecer de toxicidad orgánica y no presentar interacciones farmacológicas con medicamentos de uso habitual. Además se caracterizan, en general, por una posología cómoda, adecuada para el tratamiento a largo plazo de una enfermedad crónica. Por otro lado, necesitan un menor grado de monitorización, lo que facilita un ma-

yor cumplimiento y mejora la calidad de vida. Deben reconocerse, sin embargo, el escaso bagaje clínico disponible y el desconocimiento de su seguridad a largo plazo, a lo que debería sumarse el elevado coste.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:257-70.
2. Ferrándiz C, Bordas X, García Patos V, Puig S, Pujol R, Smandia JA. Prevalence of psoriasis in Spain. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:20-3.
3. Ferrándiz C, Pujol R, García Patos JA, Bordas X, Smandia JA. Psoriasis of early and late onset. A clinica epidemiological study from Spain. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:867-73.
4. Christofers E. Epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:314-20.
5. Tristani-Firouzi P, Krueger GG. Efficacy and safety of treatment modalities for psoriasis. *Cutis* 1998;61(Suppl):11-21.
6. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001;137:280-4.
7. Mrowietz D. Advances in systemic therapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:362-7.
8. Griffiths CEM. The immunological basis of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(Suppl 12):1-5.
9. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:1-23.
10. Mahiques Santos L, Martínez-Menchón T, Sánchez Carazo JL, Oliver-Martínez V, Soriano Navarro CJ, Fortea Baixauli JM. Tratamiento de la psoriasis extensa y refractaria con infliximab. *Med Clin (Barc)* 2004;123:657-8.
11. Chaudari 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;357:1842-7.
12. Gottlieb AB, Chaudari U, Mulcahy LD, Li S, Dooley LT, Baker DG. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:829-35.
13. Baert F. Influence of immunogenicity of the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2002;348:610-18.