

EDITORIAL

¿Cuál es el futuro de la terapia biológica en la psoriasis?

Amaro García Diez

Servicio de Dermatología. Hospital de la Princesa. Universidad Autónoma. Madrid. España.

No hace todavía 3 años el lenguaje médico y también el dermatológico se ha visto invadido por una serie de términos de léxico difícil y pronunciación intrincada para denominar unos nuevos fármacos singulares. Son los llamados medicamentos biológicos, proteínas obtenidas por procedimientos complejos de ingeniería genética, que poco a poco nos han empezado a resultar familiares. Estos nuevos fármacos, que representan un hito en el desarrollo terapéutico, están modificando y lo van a hacer más en el futuro, los tratamientos en medicina y por ende en dermatología, donde quizá vayan a representar una revolución terapéutica como en su día representaron los esteroides.

Su mecanismo de acción es muy específico, bien bloqueando determinadas uniones moleculares o interfiriendo con citocinas concretas en los mecanismos de la inflamación. Quizá en el futuro, un mejor conocimiento del medicamento podrá reconocer más de un mecanismo de acción. Tal es el caso del alefacept, el primer fármaco de esta familia utilizado para el tratamiento de la psoriasis y no comercializado en España.

Su indicación primordial en dermatología es la psoriasis moderada-grave. No están indicados en las formas más leves de la enfermedad. Se comienza a emplearlos también en otras enfermedades dermatológicas, como en linfomas cutáneos y en otros procesos tan genuinamente dermatológicos como el pénfigo vulgar.

Hoy se encuentran autorizadas para el tratamiento de la psoriasis en España tres moléculas: efalizumab (Raptiva®), etanercept (Enbrel®) e infliximab (Remicade®), y en un futuro próximo se espera la aprobación de una cuarta, el adalimumab (Humira®). El efalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado IgG-1 contra la subunidad CD11a, bloqueando la unión LFA-1(CD11a) a la molécula ICAM-1, con un triple mecanis-

mo de acción: evita la estimulación del linfocito T, su migración a la piel y la interacción entre el linfocito y el queratinocito. Se utiliza en inyección subcutánea semanal que puede ser autoaplicada. Los tres restantes van dirigidos contra el factor de necrosis tumoral (TNF). El etanercept es una proteína de fusión completamente humana que combina la región Fc de la IgG-1 humana con el receptor del TNF. Se utiliza también en inyección subcutánea una o dos veces por semana. El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico, con un sistema de administración más complejo, puesto que se utiliza en forma de infusión intravenosa prolongada durante 2-3 h, inicialmente en las semanas 0, 2 y 6, y luego cada 8 semanas. El adalimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano, cuya aprobación se espera en breve, con una posología de una inyección subcutánea cada 15 días.

Hasta ahora la psoriasis moderada grave se trataba de manera efectiva con fototerapia, metotrexato, ciclosporina o acitretino, de manera escalonada, rotatoria o en otras modalidades, procediendo a un nuevo tratamiento cuando ha fallado el previo o cuando su continuación estaba restringida por la aparición de fenómenos tóxicos. Los inconvenientes de este tratamiento no eran habitualmente la falta de eficacia, sino su toxicidad aguda o acumulativa, sus interacciones medicamentosas o su escaso cumplimiento terapéutico. No infrecuentemente estos inconvenientes nos forzaban a apurar el margen de lo que se podría considerar dosis limitantes acumulativas de algunos fármacos. Esta estrategia no parece ser demasiado apropiada ni desde el punto de vista del médico, que no se encuentra totalmente satisfecho con los resultados obtenidos, ni tampoco desde el enfermo, que, general y mayoritariamente en diversas encuestas, manifiesta su frustración con el tratamiento o considera que el tratamiento no es lo bastante agresivo como para eliminar su enfermedad. Por ello, tanto los especialistas como los enfermos reclamaban la necesidad de nuevos fármacos que pudieran controlar de manera eficaz y segura el curso crónico de la enfermedad.

Es pronto para conocer con exactitud el impacto que los fármacos biológicos tendrán en dermatología y en el tratamiento de la psoriasis, pero salvo que nuevas observaciones comprometan lo que hoy conocemos, no cabe duda que tendrán un efecto capital para el enfermo y también para el especialista.

El enfermo de psoriasis tratado con fármacos biológicos se siente con una calidad de vida que en muchas ocasiones no había conseguido antes. Esta mejoría en la calidad de vida es percibida por otros enfermos que quieren conseguir también un estado semejante. Ello conduce a dos hechos. Por un lado los enfermos tratan y habitualmente consiguen estar mejor informados de las distintas opciones terapéuticas y, por otro, y a la vista de dichas informaciones, a que demanden los nuevos tratamientos.

¿Cómo responde el dermatólogo a esta situación? El advenimiento de estos fármacos, caros pero eficaces y al menos hasta ahora razonablemente seguros, ha cam-

Correspondencia: Dr. A. García Diez.
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario de la Princesa.
Diego de León, 62. 28015 Madrid. España.
Correo electrónico: agarcia@aedv.es

biado significativamente la forma de hacer del dermatólogo. El dermatólogo que los utiliza siente que se ha ampliado su abanico terapéutico y puede conseguir resultados que a veces no conseguía con los tratamientos clásicos, lo que representa para él un motivo de satisfacción personal y profesional. Muchos dermatólogos ya tienen experiencia en ellos y conocen las ventajas e inconvenientes de cada uno, su modo de actuación y sus indicaciones y contraindicaciones. El dermatólogo que todavía no ha comenzado a indicarlos se va a ver obligado a hacerlo porque, sin duda, serán reclamados cada vez con más empeño por los pacientes. Por otra parte, el advenimiento de estos fármacos, basados en la hipótesis de la psoriasis como una enfermedad inmunitaria con complejos mecanismos moleculares, obligará al dermatólogo a conocer dichos mecanismos y establecer unas bases científicas que condicionarán un mayor prestigio profesional.

Su definitiva colocación en el arsenal terapéutico depende de muchos factores, y no es definitiva. Aun cuando en algunas guías terapéuticas se considera que deben utilizarse al mismo nivel que se utilizan los fármacos clásicos, en otras se indican sólo después de que éstos hayan demostrado falta de eficacia, intolerabilidad o estén contraindicados. Pero ya hay profesionales expertos que incluso aconsejan el tratamiento con fármacos biológicos en enfermos en quienes únicamente ha fallado el tratamiento tópico u otros que lo aconsejan después de la fototerapia. Algunos incluso manifiestan que han desplazado la utilización de los fármacos tradicionales como el metotrexato, la ciclosporina o el acitretino.

Estamos aprendiendo cómo combinarlos con los tratamientos clásicos, y comienzan a esbozarse pautas de su utilización. Algunos autores comienzan a utilizar primero la ciclosporina o la fototerapia simultáneamente con el biológico, para conseguir una mejoría rápida y manteniendo el fármaco clásico durante unos meses hasta que el biológico manifieste su efectividad terapéutica, y entonces suspenden el primero. Por ello los conceptos de terapia rotatoria o terapia escalonada tienden a quedar obsoletos. Parece sensato poder asociarlos a los tratamientos tópicos en algunas ocasiones. Se plantea ya hacer un tratamiento continuado de la enfermedad. El tratamiento clásico estaba limitado por su toxicidad, y no podía prolongarse de manera indefinida con la mayoría de los fármacos. De acuerdo con la información de que disponemos hoy, los nuevos biológicos no tienen esa toxicidad por lo que, desde este punto de vista, no habría inconveniente en una administración prolongada. Por ello se ha dicho que los agentes biológicos podrían representar para la psoriasis lo que la insulina representa para los diabéticos o la atorvastatina para las hiperlipidemias.

No es fácil comparar la eficacia de los nuevos fármacos biológicos entre sí ni con las terapias clásicas, debido a las variaciones en la muestra, la duración, el medicamento utilizado, las dosis y la medida de la eficacia a un tiempo determinado. En conjunto y como idea general, puede decirse que los nuevos fármacos son tan efi-

caces como la terapia clásica a medio plazo, aun cuando los fármacos clásicos, singularmente la ciclosporina, pudieran ser más rápidos que los biológicos, si exceptuamos el infliximab.

Consideración aparte merece la seguridad de estos nuevos fármacos. Tienen sus contraindicaciones y sus efectos secundarios. Sin querer ser exhaustivo, los fármacos anti-TNF tienen como contraindicaciones absolutas la hipersensibilidad al fármaco o el curso de infecciones graves. Como relativas: embarazo y lactancia, tuberculosis latente, infecciones por virus de la hepatitis B o el virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedades neurológicas desmielinizantes, lupus eritematoso, insuficiencia cardíaca y neoplasias. Sus efectos secundarios son muy raros pero ocasionalmente muy importantes. A los nuevos fármacos biológicos se les ha justamente exigido un nivel de seguridad que no se ha exigido a cualquiera de los fármacos que habitualmente se utilizan en la psoriasis. Aun cuando el número de enfermos tratados parece suficientemente amplio para conocer su seguridad, el tiempo transcurrido desde los primeros tratamientos, pese a que ya comienza a ser dilatado, no es lo suficientemente prolongado para percibir los posibles efectos a largo plazo. Pasará todavía algún tiempo antes de que tengamos conocimiento completo de ellos. Por otra parte, muchos de los estudios en seguridad se han extrapolado al del tratamiento en otros procesos, singularmente reumáticos, en los cuales los enfermos están muchas veces en situación más comprometida que los psoriásicos, y también las dosis utilizadas con frecuencia son menores. No obstante, hoy, y si nuevos datos no demuestran lo contrario, se puede considerar que, bien utilizados, son razonablemente seguros.

Otra singularidad de estos fármacos es la extrema rareza de interacciones farmacológicas. No infrecuentemente los enfermos de psoriasis tienen otras afecciones y están sometidos a diversas medicaciones. El dermatólogo está acostumbrado a valorar la interacción del posible tratamiento con los fármacos administrados al enfermo y eso limita también la utilización de medicamentos clásicos, hecho que no ocurre con los nuevos biológicos.

Los nuevos fármacos biológicos no son fármacos baratos. El tratamiento con un fármaco biológico de la psoriasis puede estar en torno a los 8.000-12.000 euros anuales. No podemos intuir, si este coste se mantiene, hasta qué punto se nos pueden imponer restricciones en su utilización que condicionarían una limitación a los enfermos para acceder a estas medicaciones. No obstante y con carácter general, no deberíamos aceptar limitaciones que no sean impuestas de manera general para todas las especialidades. Hay que recordar que en Estados Unidos, en 2005, el mercado de los anti-TNF en todas las indicaciones está bastante por debajo del mercado de las eritropoyetinas y casi al mismo nivel que las insulinas o los anticuerpos frente al cáncer.

Pero quizá a medida que nuestra experiencia en su uso sea mayor nos podamos encontrar con nuevos acontecimientos que hoy sólo comienzan a esbozarse. Entre ellos tenemos:

1. Un escaso número de enfermos no responden adecuadamente al tratamiento con fármacos biológicos. En éstos, su manejo puede ser complejo, requiere experiencia y puede incluir la combinación de fármacos clásicos con fármacos biológicos.

2. No es excepcional también la aparición de brotes de psoriasis en gotas u otras manifestaciones de la enfermedad en el transcurso del tratamiento, y que a veces compromete o modifica su manejo. Pudieran ser interpretados como una reducida expresión de la enfermedad que está casi del todo controlada por el medicamento o como un efecto secundario directo.

3. El tratamiento con estos nuevos fármacos pudiera comprometer la evolución natural de la enfermedad. Se ha demostrado científicamente que algunos de estos fármacos son capaces de detener la progresión y el daño estructural de la artritis psoriásica. Si se demostrara que ello pudiera ocurrir en piel, podrían establecerse nuevas formas de manejo del enfermo con psoriasis.

4. En algunos fármacos, singularmente al menos con algunos anti-TNF, se puede observar la pérdida de eficacia a medida de que se prolonga el tratamiento. Que este hecho se mantenga, progrese o sea reversible podría influir en el manejo de la enfermedad.

5. Elección del medicamento de acuerdo con el tipo de psoriasis. Hasta ahora sabemos que el efalizumab no es activo contra la artritis psoriásica. Pero pudiera ocurrir que diversos tipos clínicos de psoriasis respondieran mejor al efalizumab o a los fármacos anti-TNF, y entre ellos etanercept, infliximab o adalimumab. Quizá en un futuro podamos emplear un determinado fármaco para una determinada forma clínica de psoriasis.

Estos fármacos tienen una especificidad marcada contra una determinada citocina o determinada interacción celular. Pero aun así, esta citocina o esta interacción van a estar involucradas en numerosos procesos inflamatorios o inmunológicos, y entonces la especificidad clínica se reduce, a la vez que se aumenta la posibilidad de efectos secundarios. Si en el futuro pudiéramos conocer la o las citocinas y/o moléculas de adhesión que de manera específica y diferencial condicionaran la enfermedad o sus diversas formas clínicas, se podría diseñar moléculas que interfirieran específicamente con la causa. No obstante, no siempre lo que teóricamente es factible

funciona en la práctica y quizá, aun siendo un paso fundamental en el desarrollo de nuestro conocimiento, se planteen otros problemas que hoy nos son desconocidos.

El tratamiento de la psoriasis ha comenzado a moverse, pero nos queda mucho trecho por recorrer. Estamos en los albores de una nueva época enormemente esperanzadora e ilusionante. Se encuentran en desarrollo más de 20 fármacos en el tratamiento de la psoriasis, muchos de los cuales son biológicos. Además deberíamos ser capaces de establecer, al igual que lo han hecho los reumatólogos, una base de datos de todos los enfermos tratados que nos sirva para disponer de información.

En resumen, los agentes biológicos, con el estado de conocimiento actual, han cambiado la perspectiva en el tratamiento de la psoriasis. Los dermatólogos hoy tenemos y sin duda tendremos en el futuro muchas más opciones para tratar a los enfermos con psoriasis. Quizá por primera vez podemos ofrecer a los enfermos un tratamiento que de manera continuada cure su enfermedad y evite los ciclos de remisión, recidiva y vuelta al tratamiento. Es necesario conocer perfectamente cada fármaco con sus ventajas e inconvenientes, y sus indicaciones y contraindicaciones. Ello sin duda va a condicionar un beneficio indudable para los enfermos, que van a mejorar enormemente su calidad de vida y van a demandar las nuevas terapias, para el dermatólogo en el sentido de una mayor satisfacción personal y profesional y para la especialidad, que va a conseguir una mayor consideración en los ámbitos científicos. Es importante no olvidar que nuestra experiencia a largo plazo es todavía limitada, y que se necesita un seguimiento prolongado de los enfermos tratados para confirmar su seguridad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Ferrandiz C. Nuevos horizontes en el tratamiento de la psoriasis. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:659-60.
- Górriz R, Dauden E, Pérez-Gala S, Guhl G, García-Díez A. Flare and change of psoriasis morphology during the course of treatment with tumour necrosis factor blockers. *Clin Exp Dermatol*. 2006 [en prensa].
- Gottlieb AB. Psoriasis: emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:19-34.
- Sterry W. Foreword: the value of biological therapies for psoriasis management. *Brit J Dermatol*. 2004;151 Suppl 69:1.
- Van de Kerkhof PC. Consistent control of psoriasis by continuous long-term therapy: the promise of biological treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:639-50.