

Artículo de revisión

Inmunología y terapia biológica en psoriasis

Psoriasis: immunology and biological therapy

Dora Luz Fonseca¹ Johana Prada³ César González⁵
Liliana Aristizábal¹ Guillermo De la Cruz³ Luis Castro⁶
Claudia Cruz² Olga Parra²
Liliana Herrera³ Ximena Sánchez⁴

Recibido: Mayo 6 de 2007
Aceptado: Junio 30 de 2007

RESUMEN

LA PSORIASIS es una enfermedad inflamatoria de la piel, donde ocurren complejas interacciones entre genes susceptibles, mecanismos efectores inmunológicos y desencadenantes ambientales, lo que produce una alteración en el recambio celular que resulta en una diferenciación terminal anormal de los queratinocitos, asociado a un deterioro de la función de barrera epidérmica.

El conocimiento de la inmuno-patogénesis de la enfermedad se ha convertido en el blanco de los esfuerzos para encontrar una terapia específica con pocos efectos adversos y un buen margen de seguridad.

Gracias a la biotecnología y al uso de la ingeniería genética ha sido posible el desarrollo de la terapia biológica, la cual comprende proteínas con actividad farmacológica que intervienen en los diferentes procesos de la fisiopatología de la enfermedad. Aunque los agentes biológicos son relativamente nuevos en dermatología tienen una larga historia de uso en otras áreas de la medicina.

El objetivo de este artículo es revisar la fisiopatogenia de la enfermedad y la aplicación y uso de los agentes biológicos modificadores de la misma.

Palabras clave: Psoriasis, terapia biológica, tratamiento.

SUMMARY

Psoriasis is a skin inflammatory disease where occurs complex interaction between susceptible genes, effectors immunologic mechanisms, and ambient triggers producing a cellular exchange alteration and then an abnormal queratinocyte differentiation with decreasing in the epidemic barrier function.

Due to the Biotechnology and the genetic engineering use, development of biological therapy has been possible, involving proteins with pharmacologic activity that targets different disease physiopathology processes. In spite the biological agents are relatively new in dermatology; they have a large history of use in other medicine areas.

The objective of this article is to review the disease physiopathology and the biological agents application and use.

Key words: Psoriasis, biological therapy, treatment.

1.RIII Dermatología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá.

2.RII Dermatología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá.

3. RI Dermatología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá.

4.Especialista Dermatóloga, Hospital Militar Central Bogotá.

5.Especialista Dermatólogo agregado, Hospital Militar Central, Bogotá.

6. Especialista Inmuno-dermatólogo, Clínica Mayo, USA, Dermatólogo Hospital Militar Central, Bogotá.

CORRESPONDENCIA: Dra. Dora Luz Fonseca Osorio. Transversal 3a No.49-00. Servicio de Dermatología. Hospital Militar Central. Bogota, Colombia. Teléfono: 348 68 68 Ext.5055. E-mail: fonsecadora75@yahoo.com

INMUNOLOGÍA Y TERAPIA BIOLÓGICA EN PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, caracterizada por la hiperproliferación de queratinocitos como respuesta a la activación del sistema inmune en regiones cutáneas focales mediada a través de linfocitos T y asociado a un deterioro de la función de barrera epidérmica, donde ocurren complejas interacciones entre genes susceptibles, mecanismos efectores inmunológicos y desencadenantes ambientales.^{1,2}

BASES INMUNOGENÉTICAS DE LA PSORIASIS

Existen ocho locus susceptibles (PSORS) que han sido identificados en el genoma humano, localizados en 15 diferentes cromosomas.^{3, 4} El más frecuente es el PSOR-1, situado dentro del complejo mayor de histocompatibilidad, en el brazo corto del cromosoma 6, que contiene genes que codifican proteínas encargadas de la respuesta inmune, fuertemente asociadas con los genes del antígeno linfocitario humano (HLA-Cw-6).

Otros cromosomas descritos que tienen relación con la psoriasis son los denominados 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 16, 17, y 20.

LINFOCITOS T EN LAS LESIONES PSORIÁSICAS

Anteriormente se pensaba que la causa primaria de la psoriasis era la hiperproliferación de queratinocitos asociada con una diferenciación epidérmica anormal. Sin embargo, actualmente se considera que la hiperplasia epidérmica es una reacción a la activación del sistema inmune en algunas regiones de la piel mediada por linfocitos T, encontrándose los LT CD4 especialmente en la dermis y los linfocitos T CD8 que expresan CD103 ubicados en la epidermis, y un subtipo de linfocitos T CD8 que permanece en la dermis y puede estar en tránsito o dirigirse a la epidermis.⁵

Es importante mencionar que la diferenciación de ambos tipos celulares está fuertemente polarizada en la vía TH tipo 1. Es decir, las células T infiltrantes en psoriasis son principalmente linfocitos T ayudadores tipo 1 (TH1, CD4+) y tipo 1 linfocitos T citotóxicos (TC1, CD8+). Los linfocitos T TH1 y TC1 elaboran citoquinas inflamatorias (IFN gamma y TNF alfa) después de la activación; a diferencia de las células T tipo 2, que son básicamente regulatorias.⁵

Inicialmente existe una incorporación de antígenos no identificados aún por las células presentadoras de antígeno (CPA): células de Langerhans en la epidermis y células dendríticas en la dermis, las cuales migran al nódulo linfático más cercano y se unen a los linfocitos T vírgenes.^{8, 9, 10} (Figura 1).

El reconocimiento antigenético de los linfocitos T requiere que las células presentadoras de antígenos maduras procesen complejos polipéptidos presentándolos a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clases I ó

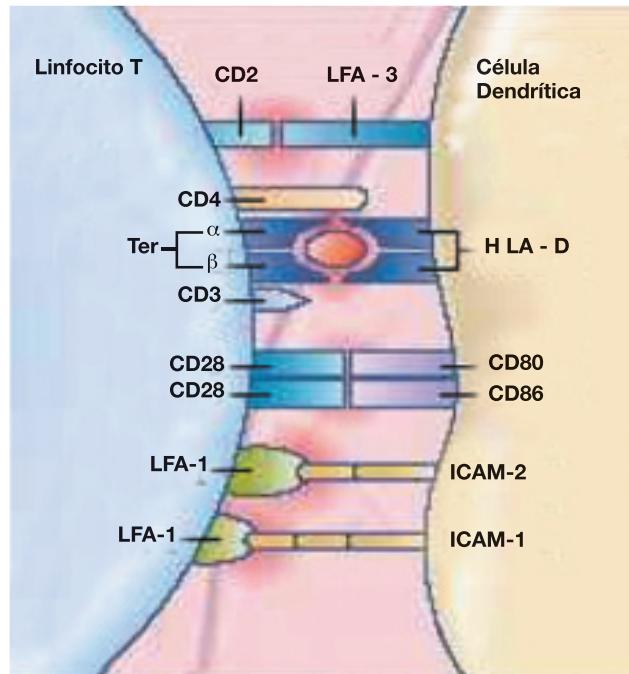


Figura 1. Activación de la célula T (4)

II, y por último presenten el péptido procesado a las células T acompañados de una multitud de señales. Este proceso permite la activación completa de los linfocitos T y puede explicarse como un modelo de tres señales:

1. La presentación antigenica en el contexto del CMH propio
2. La co-estimulación que promete la unión de receptores con ligandos en el linfocito T. Estos son interacciones entre el LFA-3 (antígeno funcional del linfocito) con el CD2, B7 con el CD28, la ICAM-1 con el LFA-1 y el CD40 con el CD40L.
3. Producción de citoquinas (IL-2 producidas por células T activadas e IL-12 producidas por las células de Langerhans maduras) que regulan la actividad mitótica y diferenciación de células T tipo 1 efectoras.^{4, 8} (Figura 2).

La presencia de una variedad de subtipos de células dendríticas que normalmente se encuentran con muy poca frecuencia en la sangre periférica, junto con las células T activadas, representa un componente crítico del proceso

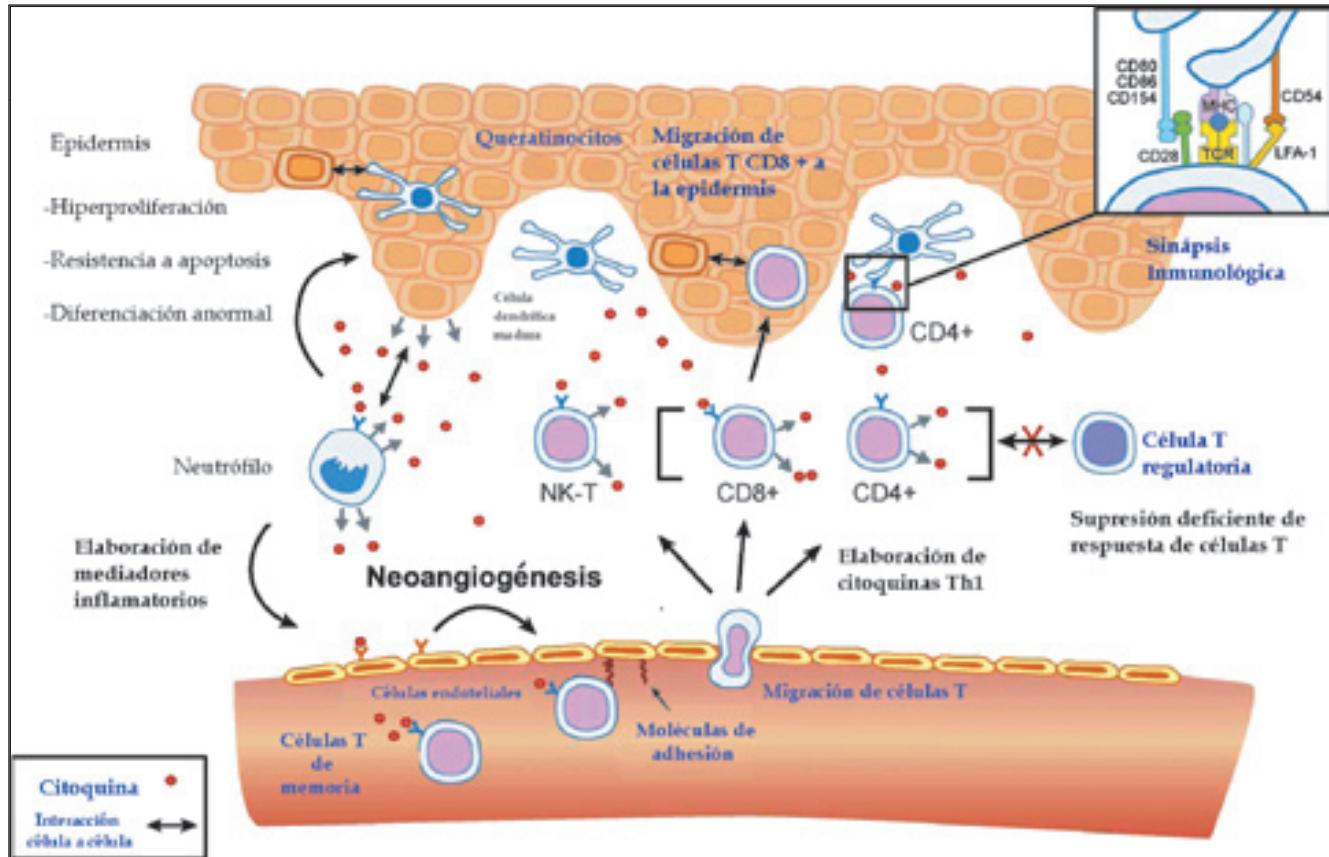


Figura 2. Mecanismo fisiopatológico de la psoriasis

patológico debido a que el reclutamiento *in situ* de ambos tipos celulares conduce a una activación crónica de las células T en las lesiones cutáneas. Esto es importante, ya que se piensa que la presentación antigenica y la activación de células T ocurren principalmente en los ganglios linfáticos periféricos más que en los tejidos periféricos no linfoides, como la piel. De esta forma, la identificación de esta red de comunicación celular en el interior de las lesiones psoriáticas es una representación de cómo la función del sistema inmune o su disfunción produce enfermedades crónicas como la psoriasis.⁵

MIGRACIÓN A LA PIEL

Una vez que el linfocito T se activa, prolifera en forma de células T efectoras o de memoria. Este linfocito T entra

al sistema circulatorio y por interacciones celulares endoteliales migra hacia los sitios de inflamación en la piel, y a través de la dermis se dirige a la epidermis.

Este proceso es regulado por moléculas de adhesión de las superficies de las células endoteliales que incluyen la E-selectina, las ICAM-1 (moléculas de adhesión intercelular) y las V-CAM-1 (moléculas de adhesión vascular). La E-selectina es el ligando endotelial del antígeno cutáneo del linfocito (LCA) de las células T de memoria. Este ligando solo se expresa en las células endoteliales durante procesos de inflamación como la psoriasis, con el fin de atraer de nuevo hacia la piel los linfocitos T de memoria recientemente activados. En condiciones normales las ICAM 1 se expresan en bajas concentraciones en las células endoteliales pero no en el queratinocito. En la psoriasis las ICAM 1 se expresan en el queratinocito, lo que produce una unión con el linfocito T.^{5, 7, 9} (Figura 1).

FUNCIÓN DE LAS CITOQUINAS

Una vez llega el linfocito T a la piel inflamada se producen citoquinas tipo T ayudadores (TH1): IFN- gama, IL2 y TNF-alfa.^{8,10} La IL2 estimula el crecimiento del linfocito T.¹¹ El IFN-gama puede inhibir la apoptosis de los queratinocitos por estimulación de la expresión de la proteína anti-apoptótica BCL-X que contribuye a la hiperproliferación de los queratinocitos.¹² El TNF-alfa incrementa la proliferación de los queratinocitos, aumenta la producción de citoquinas pro-inflamatorias del linfocito T y de los macrófagos, y aumenta las citoquinas de los macrófagos y de las moléculas de adhesión de las células endoteliales.^{13, 14} (Tabla 1).

QUERATINOCITOS Y OTRAS CÉLULAS.

La hiperproliferación de queratinocitos es estimulada por citoquinas del linfocito T y otros queratinocitos. El queratinocito produce IL 6, IL 8, factor transformante de crecimiento alfa y beta (TGF) y amfirregulina.^{15, 16} El TGF-beta y la amfirregulina estimulan la hiperproliferación de los queratinocitos y el TGF-alfa sirve como ligando para la IL 1 y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R). La IL 8 estimula la proliferación de los queratinocitos y actúa en la quimiotaxis de neutrófilos.^{10, 15}

Los cambios vasculares en la dermis incluyen dilatación, tortuosidad de los capilares, angiogénesis y formación de endotelio en vénulas.¹⁰ La dilatación capilar puede contribuir a la hiperproliferación de la piel. La angiogénesis y el aumento de la permeabilidad vascular son el resultado de la producción de factores de crecimiento endotelial y vascular generados por los queratinocitos que han sido estimulados por el TNF-alfa producido por el linfocito T. El TNF-alfa es también promotor de la angiogénesis. El IFN- gama, el TNF alfa y la IL-1 regulan la expresión de las ICAM 1 en las células endoteliales. Las ICAM 1 interactúan con el LFA 1 del linfocito para que los linfocitos migren hacia la piel afectada. La formación del endotelio de vénulas puede ser importante para la extravasación del linfocito T.^{5,10}

OTRAS ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS EN PSORIASIS

Defectos en la función supresora regulada por las células T.

Además de los linfocitos T, que son células efectoras de la inflamación y con acción potencial en la producción

Tabla 1. Citoquinas en psoriasis

| Célula | Citoquina | Rol en la psoriasis |
|---------------|---------------|---|
| Linfocito T | IFN | Facilita la hiperproliferación del queratinocito por inhibición de la apoptosis. Es regulado por la expresión de las ICAM 1 de las células vasculares que facilitan el paso del linfocito T |
| | IL-2 | Estimula el crecimiento del linfocito T |
| | TNF α | Estimula la producción de citoquinas proinflamatorias del linfocito T y del macrófago, quemoquinas del macrófago, moléculas de adhesión de las células endoteliales. Incrementa la proliferación del queratinocito. Promueve la angiogénesis. |
| | TGF | También producido por el queratinocito |
| Queratinocito | IL 6 | Estimula la proliferación del queratinocito |
| | IL 8 | Estimula la proliferación del queratinocito |
| | TGF | Estimula la proliferación del queratinocito, actúa sobre el queratinocito para estimular la producción de VEGF/VPF para promover la angiogénesis y la hiperpermeabilidad vascular |
| | Amfirregulina | Estimula la proliferación del queratinocito, ligando para el EGF-R |
| | TGF | Ligando para el EGF-R |
| | IL-1 | Regula la expresión de las ICAM 1 en las células vasculares y facilita el paso de los linfocitos T |

Artículo de revisión

de enfermedad, existen otros linfocitos T, que muestran funciones inmunorregulatorias.

1. Célula T reguladora

Este linfocito puede suprimir la respuesta inmune y prevenir el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Estas células son anérgicas a la estimulación mediante el receptor de células T, pero proliferan en respuesta a la IL 2 exógena que es un importante factor de crecimiento para este tipo celular. Estas células T reguladoras pueden suprimir la actividad de los linfocitos T CD4+ y CD8+ de una forma no antigenica y asentarse en el timo o ser inducidas en los ganglios linfáticos periféricos, por la presentación antigenica de células dendríticas inmaduras. Así, las células dendríticas inmaduras parecen tener un papel fundamental en mantener la autotolerancia mediante la inducción de novo de las células T reguladoras en la periferia; sin embargo, en las lesiones psoriásicas hay un marcado incremento en el número de células dendríticas maduras que presentan抗ígenos y activan el infiltrado de linfocitos T CD4+ y CD8+.⁵

Aunque el número absoluto de las células T reguladoras circulantes en pacientes con psoriasis es normal, son relativamente deficientes en su capacidad de suprimir la respuesta proliferativa de los linfocitos T CD4+. Esto es importante, ya que explica en parte la actividad inmunorreguladora deficiente en la psoriasis, que permite una activación no restringida de los linfocitos T y la producción de citoquinas. Todos estos hallazgos son de utilidad para la immunoterapia exitosa.⁹

2. Células T Asesinas Naturales

Las células T, asesinas naturales (T NK), secretan intensamente IL 2 e IFNγ, lo que favorece el desarrollo de enfermedades inflamatorias. Cuando liberan IL 4 tienden a disminuir la regulación mediada por linfocitos T ayudadores 1 en enfermedades inflamatorias.

Adicionalmente las células T NK se han encontrado en la epidermis en contacto con los queratinocitos epidérmicos, lo que sugiere una presentación antigenica directa de los queratinocitos a las células T NK.¹⁰

AGENTES BIOLÓGICOS

Gran variedad de terapias están disponibles para el tratamiento sistémico de la psoriasis, que varían desde metotrexate, fototerapia, retinoides orales, hasta ciclosporina

y fumaratos. Todos con efectos adversos bien conocidos y que requieren monitoreo clínico y paraclínico. Por consiguiente, con el fin de disminuir la toxicidad y los efectos secundarios del tratamiento se recomienda realizar una terapia rotacional o secuencial entre los diferentes fármacos.

En busca de una alternativa terapéutica efectiva y con mejor perfil de seguridad que los agentes inmunosupresores tradicionales, ya que involucran una parte específica del sistema inmune, se ha extendido el uso de los agentes biológicos.

La FDA ha aprobado el uso de alefacept, efalizumab, etanercept e infliximab para el manejo de la psoriasis y de adalimumab para artropatía psoriática, por lo cual nos centraremos en la revisión de estos agentes.¹⁹

INDICACIONES

Las indicaciones para el inicio de tratamiento sistémico con terapia biológica son:

- ◆ Terapia tópica inefectiva o impracticable
- ◆ Candidatos para tratamiento sistémico
 - Índice de área y gravedad de la psoriasis PASI >10
 - Índice de superficie corporal BSA >10
 - Índice de calidad de vida DLQI >10
- ◆ Intolerancia o falla a los tratamientos sistémicos
- ◆ Contraindicaciones para tratamiento sistémico
- ◆ Tratamiento sistémico o fototerapia impracticable
- ◆ Psoriasis recalcitrante
- ◆ Impacto grave en la calidad de vida o en el desenvolvimiento físico y social.^{4, 22}

Se considera falla terapéutica cuando no se ha obtenido una disminución de por lo menos el 50% en el PASI o el BSA inicial del paciente, o menos de cinco puntos de mejoría en la escala de calidad de vida dermatológica (DLQI) después de tres meses de tratamiento de los siguientes medicamentos a dosis terapéuticas: Ciclosporina 2.5-5 mg/kg día, metotrexate 15 a 25 mg oral intramuscular o subcutáneo; acitretin 25-50 mg/día; fototerapia 150-200 secciones PUVA o 350 secciones UVB de banda estrecha.⁵⁵

CONTRAINDICACIONES

- a. Embarazo o lactancia
- b. Infección activa que incluye: Úlcera crónica de miembros

Inmunología y terapia biológica en psoriasis

- inferiores, infección respiratoria crónica o recurrente, cateterismo vesical intermitente.
- Tuberculosis latente
 - Malignidad o estados premalignos, excepto cáncer de piel no melanoma adecuadamente tratado o malignidad diagnosticada y tratada hace más de diez años
 - Enfermedad desmielinizante.[§]
 - Falla cardiaca clase III o IV de la Asociación Cardiaca de New York.[§]
- § Sólo aplica para bloqueadores de TNF

Las recomendaciones antes de dar inicio a la terapia biológica y las estrategias de monitorización de los pacientes se resumen a continuación:⁵²

| | |
|-------------------------|---|
| Examen físico | PASI - DLQI ¹ |
| Historia Clínica | Infección ² |
| | Desmielinización, Falla cardiaca ³ |
| | Malignidad |
| Paraclinicos | Cuadro hemático completo ⁴ |
| | Creatinina, BUN, Electrolitos, pruebas de función hepática, parcial de orina ⁵ |
| | Hepatitis B y C |
| | Elisa VIH |
| | ANAS y Anti-ADN |
| | Prueba de embarazo |
| TBC Latente | Radiografía de tórax |
| | PPD |

1 Repetir a los tres meses y luego cada seis meses.

2 Cada tres a seis meses.

3 Sólo aplica para bloqueadores de TNF.

4 Efalizumab cada mes por los primeros tres meses y luego cada tres meses. Bloqueadores de TNF repetir a los tres meses y luego cada seis meses.

5 Repetir a los tres meses y luego cada seis meses.

- Anticuerpos monoclonales que pueden ser quiméricos, humanizados ó humanos. Los dos primeros son derivados de anticuerpos murinos, los cuales gracias a procesos de ingeniería genética disminuyen la inmunogenicidad de estas moléculas.
- Proteínas de fusión. Son moléculas que combinan porciones de diferentes proteínas, conformando moléculas semejantes a anticuerpos. Son compuestos de productos humanos y tienen poca inmunogenicidad.²

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Hay cuatro mecanismos de acción de los agentes biológicos:

- Reducción de células T efectoras
- Inhibición de activación y migración de células T.
- Desviación inmune.
- Bloqueo de la actividad de citoquinas inflamatorias.¹ (Figura 3).

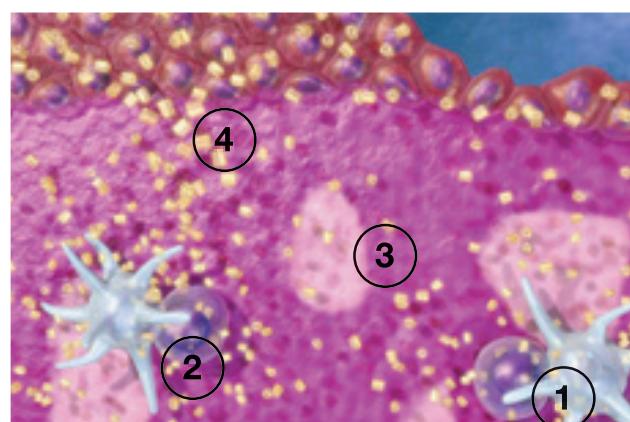


Figura 3. Mecanismo de acción de los agentes biológicos

1. REDUCCIÓN DE CÉLULAS T EFECTORAS

Alefacept (Amevive ®)

Es un dímero de fusión proteica LFA 3 ligado a la porción Fc de la IgG humana. Este medicamento bloquea la interacción entre el receptor CD2 sobre la célula T y el receptor LFA-3 sobre la célula presentadora de antígeno; además interfiere en la interacción de la célula T y de la célula NK, lo que conlleva una apoptosis y reducción de

TIPOS DE AGENTES BIOLÓGICOS

En psoriasis se usan tres tipos de moléculas:

- Proteínas humanas recombinantes, las cuales son réplicas de proteínas humanas con actividad fisiológica, que interactuando con receptores celulares inducen efectos terapéuticos.

Artículo de revisión

las células T memoria activadas en circulación.²⁰ Está indicado por la FDA para el tratamiento de psoriasis en placas moderada a grave en adultos.

La dosis es de 15 mg IM semanal, por doce semanas, separado por un lapso de doce semanas si requiere usar un segundo ciclo.²¹

Lebwohl M y Finlay A *et al.*, demostraron la eficacia del uso de alefacept en el tratamiento de psoriasis en placas moderada y grave, en un estudio con 507 pacientes fase III aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, con mejoría del PASI 75 en 33% de los pacientes que usaron 15 mg intramuscular por doce semanas, comparado con quienes emplearon dosis menor ó placebo; dicha respuesta permaneció incluso doce semanas después de terminar el tratamiento, con máxima reducción de lesiones en este grupo de pacientes hasta de 46% a las seis semanas. Alefacept fue bien tolerado y demostró mejoría clínica y de su calidad de vida de forma significativa.^{23,24}

Se recomienda monitoreo durante el tratamiento con alefacept del conteo de CD4 al inicio y semanalmente. Se debe detener su uso si el conteo de CD4 es inferior a 250 células/ μ l.²²

En menos de 1% de los pacientes se presentó una disminución del conteo CD4 < 250 células/ μ l.

Los efectos adversos más comunes reportados son tos, escalofrío, náuseas, faringitis, prurito, mialgias, mareo y reacción en el sitio de la inyección y son más frecuentes con las primeras dosis. Los efectos secundarios serios pueden ser: linfopenia 10% con uso IM y 22% en el uso IV, malignidad en 1,3%, infección en 0,9%, hipersensibilidad en menos de 1%.^{21,52}

Sólo 4% de los pacientes mostraron anticuerpos dirigidos contra el medicamento, sin significancia clínica y no asociado a reacciones de hipersensibilidad.²⁵

2. INHIBICIÓN DE ACTIVACIÓN Y MIGRACIÓN DE CÉLULAS T

Efalizumab (Raptiva ®)

El efalizumab es un anticuerpo monoclonal G1 que se liga con alta especificidad y afinidad al receptor CD11a en la sub-unidad alfa del LFA-1 en la superficie de los linfocitos T, interrumpe la unión del LFA-1 al ICAM-1, e interviene de manera importante en la patogénesis de la psoriasis evitando la activación de las células T.^{26,27}

Esta unión al receptor CD11a es reversible y retorna a la normalidad después de 7 a 10 días, seguido de la eliminación sanguínea del producto.²⁸

Está aprobado por la FDA y en la Unión Europea para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a grave pero contraindicado en paciente con artritis psoriática.^{2,20}

Se recomienda iniciar una dosis de 0.7 mg /kg subcutánea y continuar con 1 mg /kg a partir de la segunda semana, hasta por 12 semanas, sin exceder dosis de 200 mg.²¹

Gordon K *et al.*, en un estudio aleatorizado controlado en fase III de 365 pacientes, realizaron seguimiento hasta por 12 semanas y recomiendan efalizumab a dosis de 1 mg/kg semanal subcutáneo por 12 semanas y suspender. En el 39% de los pacientes se logra una mejoría del PASI 75.^{26,29}

Para los casos de suspensión de la terapia por algún motivo, a pesar de haber demostrado respuesta favorable, Gottlieb A y Papp K han realizado re-tratamientos de 12 semanas, después de 35 días de la última dosis, con adecuada respuesta clínica. La farmacocinética del medicamento sugiere que puede ser utilizado por largo tiempo para el control de la psoriasis.^{19,31}

Los efectos de rebote se han presentado en el 14% de los pacientes después de descontinuar la medicación, en un periodo de 36 días. Sin embargo, menos de 1% de los pacientes presentan efectos adversos graves como eritrodermia o psoriasis pustulosa luego descontinuar este tratamiento.^{10,32}

Los síntomas gripales, náuseas, vómito, mialgias, cefalea son los efectos adversos asociados más frecuentes, después de 48 horas de la administración y durante las primeras dos dosis de la terapia. Durante las primeras cuatro a ocho semanas de terapia se puede presentar una erupción papular que puede comprometer el cuello, la espalda o los pliegues de flexión y que respeta las placas de psoriasis.²⁷

Si no hay mejoría clínica después de tres meses de uso de efalizumab se debe descontinuar la terapia e iniciar con otras opciones sistémicas.³³

Durante la terapia se recomienda el control estricto de recuento de plaquetas, al inicio y mensualmente; además, suspender la medicación en caso de trombocitopenia.⁵²

No se ha encontrado evidencia de inmunogenicidad significativa después de 27 meses de terapia. Los anticuer-

Inmunología y terapia biológica en psoriasis

pos anti-efalizumab encontrados no son suficientes para interferir en su acción.³⁰

Hasta el momento la experiencia clínica indica que efalizumab es efectivo y seguro para la mayoría de los pacientes con psoriasis en placa graves a moderada. No hay evidencia que sugiera toxicidad acumulativa, mayor riesgo de infección o de malignidades asociadas a efalizumab.²⁸

3. BLOQUEO DE LA ACTIVIDAD DE CITOQUINAS INFLAMATORIAS.

Inhibidores del factor de necrosis tumoral, etanercept, infliximab y adalimumab.

El factor de necrosis tumoral alfa es una citoquina proinflamatoria con importante concentración en la piel y las articulaciones. Las células de la piel y leucocitos activados secretan TNF alfa, los cuales se unen a sus receptores para realizar su acción biológica y juegan un papel importante en la activación de los leucocitos, como también en su reclutamiento, migración y en la secreción de más citoquinas que aumentan la cascada inflamatoria.

Etarnecept (Enbrel ®) es una proteína dimérica de fusión producida por tecnología recombinante, constituida por el receptor de factor de necrosis tumoral alfa de 75 kd, fusionada con el fragmento constante de la IgG1 humana.

Su mecanismo de acción es la unión competitiva con el factor de necrosis tumoral alfa, evitando su interacción con los queratinocitos, las células endoteliales y las células inflamatorias.³⁴ Aprobado actualmente por la FDA para su uso en artritis psoriásica y psoriasis en placa moderada a grave.^{35,36}

La dosis recomendada en psoriasis es de 50 mg subcutáneos, dos veces a la semana (separada por 3 ó 4 días) durante las primeras doce semanas y luego 25 mg subcutáneos dos veces a la semana.³⁷

La eficacia de etarnecept en pacientes con psoriasis ha sido demostrada a través de tres estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo.

Gottlieb A et al., en una serie de 112 pacientes, utilizando una dosis de 25 mg dos veces a la semana encontraron una mejoría del PASI 75 en el 30% de los pacientes a las 12 semanas y 56% a las 24 semanas. Leonardi C et al. hallaron una mejoría del PASI 75 en el 49% de los pacientes a las 12 semanas y 59% a las 24 semanas, con la dosis de 50 mg

subcutáneo dos veces por semana. El tiempo de recaída posterior al tratamiento fue de 85 días sin evidencia de efecto rebote, en la fase extendida de un estudio realizado por Leonardi C et al, pacientes que suspendieron el manejo de etarnecept por un lapso igual o menor de tres meses, no tuvieron cambio en la eficacia del mismo al reanudar el tratamiento.^{38, 39}

En exacerbaciones de psoriasis con eritrodermia y artritis psoriásica causada por manejo con interferón para hepatitis C, se observó que etanercept fue eficaz con una mejoría significativa a una dosis de 25 mg dos veces a la semana, con disminución del PASI 75 en un 80% así como mejoría de calidad de vida con disminución de la limitación dada por edema y dolor articular.⁴¹

Mease P et al, en su estudio aleatorizado doble ciego, placebo controlado, en una serie de 205 pacientes encontraron mejoría de artritis psoriásica en más de un 20% de los criterios del Colegio Americano de Reumatología con disminución del edema y dolor articular, así como también de los marcadores químicos de actividades tales como los niveles de proteína C reactiva y velocidad de sedimentación.

Se observó inhibición del daño estructural articular medido radiográficamente en manos y muñecas, y mejoría en el índice de calidad de vida del paciente.⁴⁰

La aplicación de etanercept subcutáneo es bien tolerada, con escasas reacciones adversas, excepto la del sitio de aplicación que va desde eritema, prurito, dolor y edema con una duración de 3-5 días, que ocurre generalmente en las primeras cuatro semanas y no requiere la suspensión del tratamiento.

Las infecciones del tracto respiratorio superior fueron más frecuentes en pacientes con indicaciones reumatológicas, después de un esquema de 12 semanas.³⁵

En la fase controlada de los estudios clínicos con etanercept se observaron más casos de linfoma, comparados con los pacientes en control; sin embargo, con el conocimiento actual no se puede descartar un posible para desarrollo de linfomas y otros tipos de neoplasias.

Se han reportado pocos casos de reactivación de tuberculosis, aumento en la actividad de esclerosis múltiple y presencia de ANAS positivo sin manifestaciones clínicas.²⁶ La posible asociación de etanercept con el desarrollo de linfoma y otras malignidades se encuentra aún en discusión, por lo cual se requieren mayores estudios para determinar

su verdadera repercusión. Se han reportado casos de enfermedades neurológicas desmielizantes en pacientes manejados con etarnecept.

Se debe vigilar cuidadosamente la posibilidad de infecciones activas o signos de sepsis y suspender la medicación si éstas suceden.

Infliximab (Remicade ®) es un anticuerpo monoclonal quimérico, cuyo blanco es el TNF alfa compuesto por un dominio constante IgG1 humana y regiones variables murinas.^{21, 43}

Su mecanismo de acción es conjugarse con gran afinidad tanto en las formas solubles como transmembrana del TNF alfa.⁴²

Indicado por la FDA en psoriasis y artritis psoriásica, se recomienda una dosis de 3-5 mg/kg. IV en las semanas 0, 2, 6 y luego cada ocho semanas.

El estudio Express I aleatorizado doble ciego mostró una mejoría del PASI75 en el 80% de los pacientes tratados con infliximab a la décima semana contra 3% de los tratados con placebo. En la semana 24 esta mejoría se mantuvo en el 82% de los pacientes, siendo a la semana 50 del 61%. También se observó mejoría de la psoriasis ungueal con una reducción del 50% del NAPSI (Índice de gravedad de la psoriasis ungueal) a la decimocuarta semana.⁵³

Gottlieb A *et al*, en el estudio Spirit aleatorizado doble ciego demostraron la eficacia de infliximab en 249 pacientes con mejoría del PASI 75 en el 87.9% con dosis de 5 mg/kg a la décima semana.^{45, 46}

Menter A en el estudio Express II aleatorizado de 835 pacientes, comparó la terapia de mantenimiento continua con la intermitente, utilizando 5 mg/kg y demostró que la terapia de mantenimiento continua fue bien tolerada con mejores resultados clínicos con un PASI 75 a la décima semana del 75.5%.⁴³

Se presentan comúnmente reacciones adversas como náuseas, dolor abdominal y de espalda, artralgias, fatigas y cefalea. Aproximadamente el 20 % de los pacientes presentaron algún evento relacionado con la infusión y aproximadamente el 3% descontinuaron el tratamiento médico debido a dicha reacción. El empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes con clase funcional III/IV ha sido descrito en cerca del 14% de los pacientes, por lo cual no se recomienda su uso en este tipo de población.²⁰

Se debe tener en cuenta el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra el medicamento en el 14% al 24% de los pacientes, por lo cual se recomienda su administración con dosis bajas de metotrexate.⁴⁷

Se han reportado casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, al igual que otras infecciones oportunistas en los pacientes que han recibido este agente biológico, por lo cual se recomienda monitoreo con PPD, radiografía de tórax y seguimiento estricto de la sintomatología pulmonar o sistémica que pueda advertir sobre dichas complicaciones.⁴⁵

Adalimumab (Humira ®) es un anticuerpo monoclonal totalmente humano G1 que se liga con alta afinidad y especificidad al factor de necrosis tumoral TNF y lo neutraliza; disminuye además la actividad biológica de las citoquinas y produce un efecto benéfico en las manifestaciones cutáneas y articulares de la psoriasis.²²

El adalimumab se encuentra aprobado actualmente para artritis psoriásica y se adelantan en el momento estudios clínicos en fase III para el tratamiento de psoriasis.⁵⁴

Gordon K ha realizado estudios clínicos para comparar adalimumab con placebo en psoriasis moderada a grave al aplicar 40 mg subcutáneo semanal por doce semanas, con una mejoría del PASI 75 en la mayoría de los pacientes.⁴⁸

Dentro de las reacciones adversas se incluyen infección, reacción en sitio de inyección 8% y ANAS positivos en 12%, reacciones de hipersensibilidad <1%, esclerosis múltiple, parestesias y linfomas.⁴⁸

Se debe evaluar la posibilidad de tuberculosis latente antes de iniciar tratamiento, similar a las recomendaciones para otro tipo de bloqueadores de TNF.⁵²

No se ha evidenciado toxicidad acumulativa asociada con el uso de Adalimumab para el tratamiento de la artritis psoriásica.⁴⁷

CONCLUSIÓN

El desarrollo de la terapia biológica ha marcado una pauta importante en la intervención terapéutica de las enfermedades inflamatorias en la piel. Los dermatólogos contamos con una nueva herramienta que podrá facilitar el tratamiento de nuestros pacientes con psoriasis; sin embargo, su utilización es un desafío para el ejercicio clínico para el cual debemos estar preparados y que re-

Inmunología y terapia biológica en psoriasis

quiere del entendimiento integral del mecanismo de acción del medicamento, la fisiopatología de la enfermedad y la selección adecuada del paciente, con el fin de ofrecer la mejor alternativa desde el punto de vista de costo y efectividad.

La evidencia clínica predice que el futuro es prometedor, ya que existen innumerables sitios blanco donde

pueden intervenir estos agentes. No obstante, la búsqueda de la terapia ideal debe continuar.

Los dermatólogos debemos familiarizarnos con los potenciales beneficios y riesgos de esta terapia para tomar decisiones racionales y adecuadas que beneficien al objetivo principal de nuestra profesión: la salud de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singri P, West D, Gordon K. Biologic therapy for Psoriasis, The new therapeutic frontier. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 657- 63.
2. Sobell J. Overview of biologic agents in medicine and dermatology.. *Semin cutan Med surg.* 2005; 24: 2 -9.
3. Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: the potential impacts on new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49 (Suppl) S51-6.
4. Krueger G. Psoriasis-recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53, 1: S94-S100
5. Gaspari A. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad dermatol.* 2006;54: S67-80
6. Nickoloff BJ. The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol* 1999; 135:1104- 10.
7. Griffiths C. The immunological basis of Psoriasis. *JEADV,* 2003; 17, S2: 1-5.
8. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49: S44- 50.
9. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361: 1197-204.
10. Guenther LC, Ortonne JP. Pathophysiology of psoriasis: science valid therapy. *J Cutan Med Surg* 2002;6 (S 3):2- 7.
11. Lee RE, Gaspari AA, Lotze MT., et al. Interleukin 2 and psoriasis. *Arch Dermatol* 1988; 124:1811-5.
12. Chaturvesi V, Qin J, Denning MF et al. Apoptosis in proliferating senescent, and immortalized Keratinocytes. *J. Biol Chem* 1999; 274: 23358-67.
13. Gottlieb AB. TNF-alpha and apoptosis: implications for the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2002; 1:264-75.
14. Gofee B, Cather JC. Etanercept: an overview. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:S105-11
15. McKay, IA. Leigh, IM. Altered Keratinocyte growth and Differentiation in psoriasis. *Clin Dermatol* 1995; 13: 105-14.
16. Barrer JN, Mitra RS, Griffiths CEM., et al. Keratinocytes as initiators of inflammation. *Lancet* 1991; 337: 211-4.
17. Krueger GG, Bergstresser PR, Lowe NJ., et al. Psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 937-47.
18. Pias EK, Vargas J, Diaz LA. Humoral autoimmunity in pemphigus. *Autoimmunity* 2004;37:283- 47.
19. Feldam S. Decisión points for the initiation of systemic treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53: 101- 07.
20. Koo J, Khera P. Update on the mechanisms and efficacy of biological therapies for psoriasis. *J of dermatol scienc*; 2005, 38: 75-87.
21. Thomas VD, Yang C, Kvedar J. Biologics in psoriasis: A quick reference guide. *J Am Acad Dermatol*; 2005, 53: 346- 51.
22. Kipnis C, Myers W, Opeola M., et al. Biologic treatments for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52:671- 82.
23. Lebwohl M, Christophers E, Langley R., et al. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch dermatol*; 2003. 139: 719-27.
24. Finlay A, Salek M, Haney J. Intramuscular alefacept improves health-related quality of life in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003, 206:307-15.
25. Kraan M, Van Kuijk A, Dinant HJ., et al. Alefacept treatment in psoriatic arthritis: reduction of the effector T cell population in peripheral blood and synovial tissue with improvement of clinical signs of arthritis. *Arthritis Rheum*; 2002. 46:2776- 84.
26. Carey, W. Relapse, rebound and psoriasis adverse events: An advisory group report. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54: S171-81.
27. Menter, A. Long-term management of plaque psoriasis with continuous efalizumab therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54: S182- 8.
28. Leonardi, C. Current concepts and review of efalizumab in the treatment of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2004; 22: 427- 35.

Artículo de revisión

29. Gordon K, Papp KA, Hamilton TK, et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis a randomized controlled trial. *JAMA*; 2003; 290:3073-80.
30. Gottlieb A. Long-term continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Update results from an ongoing trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:S154- 63.
31. Papp K. Efalizumab retreatment in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54: S164- 70.
32. Lebwohl M, Tyring SK, Hamilton TK, et al. A novel targeted T cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2003. 349: 2004-13.
33. Gottlieb AB, Krueger JG Bright R, et al. Effects of administration of single dose of a humanized monoclonal antibody to CD11a on the immunobiology and clinical activity of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*; 2000. 42: 428-35.
34. Goldsmith D, Wagstaff A. Etanercept: a review of its use in the management of plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *Am Clin dermatol*. 2005; 6: 121- 36.
35. Kirby B, Griffiths C. Novel immune -based therapies for psoriasis. *Br J dermatol*. 2002; 146: 246-551.
36. Glotlieb AB. Clinical research helps elucidate the role of tumor necrosis factor alfa in the pathogenesis of T1 mediate immune disorders: use of targert immunotherapeutics as pathogenic probes. *Lupus*. 2003; 12: 190- 94.
37. Papp K, Tyring S, Prinz J. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 1304- 12.
38. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl Med*. 2003; 349: 2014-22.
39. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al. A Randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*, 2003; 139: 1627-32.
40. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet*. 2000; 356: 385-90.
41. Esposito M, Mazzotta A, De Felice C, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis with etanercept. *Br J Dermatol*. 2006; 155: 156-59.
42. Markham T, Mulla R, Golden-Mason L, et al. Resolution of endothelial activation and down-regulation of Tie 2 receptor in psoriatic skin after infliximab therapy.. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54: 1003-12.
43. Menter A, Feldman S, Weinstein G., et al. A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56: 31e1- 5.
44. Gottlieb, A. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: s112 -7.
45. Chaudhari U, Romano P, Mulcahey LD, et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque type psoriasis: a randomized trial. *Lancet*. 2001; 357: 1842-7.
46. Gottlieb A, Ramamurthi R, Romano P, 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.
47. Rycle L, Kruithor E, Van Damme N, et al. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2003; 48:1015-23.
48. Gordon K, Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55: 598-606.
49. Krueger JG. The immunologic basis for de treatmen of psoris with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46: 1-23
50. Lebwoh M, Menter A. combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*.2004; 50: 416 - 30.
51. Mease P, Menter A. Quality of life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: outcome measures and therapies from a dermatologycal perspective. *J Am Acad Dermatol*.2006; 54: 685-704.
52. Smith CH, Anstey AV, et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol*. 2005; 153: 486-97.
53. Reich K, Nestle F, Papp A, et al. Infliximad induction and maintenace therapy for moderate to severe psoriasis: a fase III multicentre double blind trial. *Lancet*. 2005; 366: 1367-74.
54. Greves J Nunley, et al. Off label uses of biologics in dermatology: rituximad, omalizumad infliximad, etarnecept, adalimumad, efalizumad and alafacept. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56: e55-79.
55. Sterry W, Barker J, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference Br J Dermatol. 2004; 151 (Suppl 69):3-17.