

# Papel de los nuevos tratamientos biológicos en la psoriasis

S. CORTIJO CASCAJARES, M. P. GARCÍA RODRÍGUEZ, M. CAMPO ANGORA,  
O. SERRANO GARROTE, A. HERREROS DE TEJADA

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

## Resumen

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica mediada por los linfocitos T del sistema inmune. El uso de las terapias inmunosupresoras actuales está limitado por la incapacidad para mantener una remisión segura de la enfermedad. La evolución en la tecnología del ADN recombinante junto con el avance en el conocimiento de la inmunopatología de la psoriasis han conducido al desarrollo de numerosos agentes biológicos para el tratamiento de esta enfermedad.

En esta revisión se estudian los mecanismos de acción de estos nuevos agentes, así como su perfil de seguridad y eficacia.

**Palabras clave:** Inmunoterapia. Psoriasis. Célula T.

## Summary

Psoriasis is an inflammatory disease mediated by immune system T cells. The use of current systemic immunosuppressive therapies is limited by an inability to maintain disease remission safely knowledge on. Advances in recombinant DNA technology and the increase in knowledge on psoriasis immunopathology knowledge have led to the development of numerous biologic agents for the treatment of the disease.

In this review the mechanisms of action for these new agents, as well as their safety profiles and efficacy data have been analyzed.

**Key words:** Immunotherapy. Psoriasis. T cell.

## INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por la proliferación de la epidermis y la formación de infiltrados inflamatorios de células T en la dermis y epidermis (1). Se estima que afecta a un 2% de la población mundial, siendo su prevalencia en hombres igual que en mujeres. Puede manifestarse a cualquier edad, pero normalmente empieza entre los 15 y los 35 años (2). Su causa es aún desconocida, aunque parece ser una enfermedad autoinmune con una predisposición genética (3).

Esta enfermedad presenta frecuentes episodios de recurrencia y remisión. Sus manifestaciones pueden ser desde leves a graves, observándose desde lesiones cutáneas descamativas, más o menos extensas, a artropatías inflamatorias (3). En la psoriasis, el recambio de las células de la epidermis se produce en 4 días, en lugar de en los 25-30 días habituales (siete veces más rápido), por lo que las células muertas persisten formando grandes escamas (4).

Existen distintos tipos de psoriasis. La psoriasis en placas es la forma más frecuente y se presenta en más del 80% de los pacientes, en los que se manifiesta con la aparición de placas escamosas en codos, rodillas, tronco, manos, con afectación de las uñas y el cuero cabelludo. Estas placas tienen bordes rojizos bien definidos y pueden picar, descamarse y agrietarse. En algunos pacientes (5-10%) la psoriasis puede acompañarse de inflamación de las articulaciones (artritis psoriásica), que se caracteriza por presentar un factor reumatoide negativo. En la psoriasis grave y generalizada (eritroderma psoriásico) las lesiones afectan a la mayor parte de la superficie corporal, con grandes pérdidas de líquidos por la piel y riesgo importante de infecciones (3).

Todas las clases de psoriasis tienen en común la hiperproliferación y diferenciación anormal de los queratinocitos epidérmicos así como, la infiltración de células inmu-

---

Recibido: 17-10-2003  
Aceptado: 10-03-2004

Correspondencia: Susana Cortijo Cascajares. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Avenida de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. e-mail: susancortijo@yahoo.es

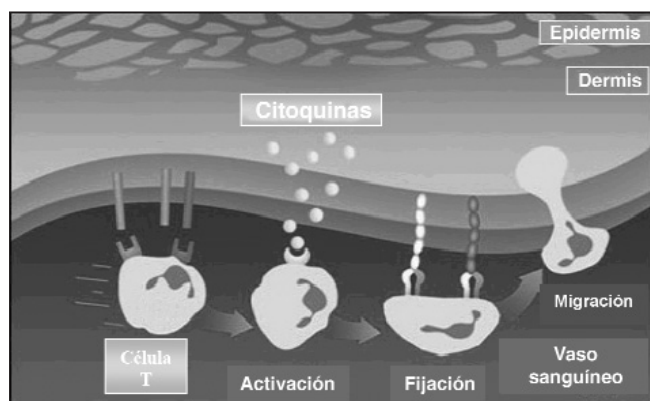


Fig. 1.- Infiltración de células T en la epidermis (figura adaptada de: Burrall BA, Chapman MS, Feldman SR. Sesiones Científicas Seleccionadas. 60 Congreso Anual de la Academia Americana de Dermatología. Nueva Orleans, febrero de 2002).

nes (células T y macrófagos) que juegan un importante papel en la patogénesis de esta enfermedad (Fig. 1).

El diagnóstico de la psoriasis se basa fundamentalmente en el aspecto de las lesiones cutáneas, aunque en ocasiones puede ser necesario realizar una biopsia de la piel para descartar otros procesos (4).

El tratamiento de la psoriasis puede ser:

1. Tópico (2,3): que se aplica directamente sobre la piel (Tabla I).

2. Con fototerapia (3): utilizando radiación UV tipo B (UVB) o UV tipo A combinada con psoraleno (PUVA). El psoraleno (8-metoxipsoraleno) es un compuesto fotoactivo, que tomado 2 horas antes de la exposición aumen-

Tabla I. Fármacos utilizados en el tratamiento tópico de la psoriasis

	Características	Efectos adversos
Alquitranes	Moderada efectividad Mayor efectividad combinado con UVB	Irritación de la piel Manchan la piel
Antralina	Moderada efectividad Mayor efectividad combinado con UVB	Irritación de la piel Manchan la piel
Corticosteroides	Rápida efectividad, efecto antiinflamatorio No son irritantes y no manchan la piel Disponibles en muchas formulaciones Son los más usados	Efecto rebote Atrofia cutánea y formación de telangiectasia
Retinoides (tazaroteno)	Muy potente, aplicar sólo sobre la lesión	Irritación de la piel
Análogos vitamina D (calcipotriol, tacalcitol)	Son bien tolerados e inducen largas remisiones No manchan la piel	Son menos irritantes

ta el efecto de los rayos ultravioleta. PUVA es altamente efectivo para tratar la psoriasis pero, se ha asociado a melanomas y carcinomas. Está indicado para el tratamiento de la enfermedad que no responde adecuadamente a otras formas de terapias.

3. Sistémico (3,5): utilizando los fármacos que aparecen en la tabla II.

Tabla II. Fármacos utilizados en el tratamiento sistémico de la psoriasis

	Características	Efectos adversos
Methotrexato	Alta efectividad	Hepatotoxicidad (requiere biopsias hepáticas)
Ciclosporina	Rápida y potente efectividad	Nefrototoxicidad Inmunosupresión
Retinoides (acitretina)	Moderada efectividad, en monoterapia Alta efectividad asociado a fototerapia	Teratogeno, caída del pelo, sequedad de la piel

Otros fármacos: tacrolimus, micofenolato de mofetilo, hidroxiurea, tioguanina, sulfasalazina, ésteres del ácido fumárico.

Existen múltiples opciones terapéuticas pero, en general, en pacientes con psoriasis de moderada a severa, el tratamiento de primera línea consiste en la aplicación de agentes tópicos y, para los casos con enfermedad extendida, se utiliza un agente tópico seguido de fototerapia (UVB). Si el paciente no responde al tratamiento anterior, los agentes de segunda línea serían la utilización de la combinación (PUVA), el methotrexate, la ciclosporina y otros agentes sistémicos, incluyendo las nuevas terapias biológicas (4).

Además, para tratar la psoriasis, se han desarrollado nuevos regímenes de tratamiento que incluyen combinación, rotación y terapia secuencial:

—Terapia de combinación. Esta opción es la más efectiva. Una de las combinaciones más usadas es la asociación de methotrexate y ciclosporina (5).

—Terapia rotacional. Los pacientes reciben cada modalidad de tratamiento durante un máximo de 1 a 2 años y después se cambia a otra forma de tratamiento. La toxicidad acumulativa asociada con cada tratamiento individual es teóricamente minimizada, lo que permitiría mantener la efectividad del tratamiento durante muchos años (3,6).

—Terapia secuencial. Consiste en la utilización de medicamentos muy potentes al comienzo del tratamiento para conseguir una rápida remisión, seguido de fármacos más seguros y menos potentes en la fase de mantenimiento (5).

A pesar de los muchos tratamientos disponibles, los efectos adversos y la inadecuada efectividad obtenida, han hecho necesario el desarrollo de terapias más seguras y efectivas.

## NUEVOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

En un principio, se pensaba que la causa primaria de la psoriasis era la hiperproliferación de los queratinocitos, asociada con una anormal diferenciación de la epidermis. Sin embargo, ahora se sabe que la hiperplasia epidérmica es consecuencia de la activación del sistema inmune y está mediada por linfocitos T CD4+ y CD8+. De hecho, la psoriasis está reconocida como la enfermedad inflamatoria mediada por células T más prevalente (6).

El conocimiento de la inmunología básica de la psoriasis ha abierto la puerta al diseño racional de nuevos agentes terapéuticos. Estos nuevos agentes son mayoritariamente proteínas, diseñadas para unirse a dianas extracelulares. Su principal ventaja es una mayor selectividad que puede contribuir a minimizar los efectos adversos. Se pueden clasificar en tres clases distintas: citoquinas recombinantes, proteínas de fusión y anticuerpos monoclonales (6,7).

—Las citoquinas recombinantes son copias de proteínas humanas que actúan uniéndose a su receptor celular e induciendo sus efectos.

—Las proteínas de fusión son combinación de segmentos de distintas proteínas.

—Los anticuerpos monoclonales se unen a sus dianas proteicas en la superficie celular o en circulación. Inicialmente se obtenían de especies como la murina, lo que frecuentemente provocaba el desarrollo de la respuesta inmune frente a esta proteína extraña. Actualmente los anticuerpos monoclonales son quiméricos (incluyendo la fracción Fc y partes variables de una inmunoglobulina humana, así como los sitios de unión específicos de un anticuerpo murino) o totalmente humanizados.

Se han abordado 4 estrategias terapéuticas para el tratamiento de la psoriasis (8) (Tabla III):

- Eliminación de las células T activadas.
- Inhibición de la activación y proliferación de las células T.
- Inhibición de citoquinas.
- Desviación inmune.

### Eliminación de células T activadas

Los linfocitos T activados expresan altos niveles del receptor de interleukina 2 (IL-2) de alta afinidad y de CD2 (molécula implicada en la coestimulación). Estas moléculas (receptor de IL-2 y CD2) se convierten en dianas para conseguir reducir el número de células T activadas.

—*Denileukin diftitox* (DAB389 IL-2) es una proteína formada por la fusión de IL-2 y fragmentos de la toxina diftérica, resultando una molécula que se une específicamente a células T activadas. Tras su endocitosis por la célula T se libera la toxina diftérica que inhibe la síntesis proteica, lo que conduce a la apoptosis celular y por tanto a la disminución del número de células T activadas (9). Con este fármaco, que no tiene actividad como inhibidor del crecimiento de los queratinocitos, se consigue una clara mejoría clínica y histológica de la psoriasis. El mecanismo de acción de este fármaco confirma definitivamente el papel de los linfocitos T en la patogénesis de la enfermedad (10). Desafortunadamente, sus numerosos efectos adversos han limitado su uso (11) pero, se están realizando estudios para optimizar la dosis y la tolerabilidad al tratamiento (12).

—*Alefacept* es el primer agente biológico aprobado por la FDA para el tratamiento de la psoriasis en placas. Es efectivo en el tratamiento de la enfermedad moderada o severa, induciendo remisiones prolongadas (13).

**Tabla III.** Fármacos utilizados como terapia biológica en el tratamiento de la psoriasis

	<i>Tipo de agente</i>	<i>Mecanismo de acción</i>
Denileukin diftitox	Proteína de fusión	<i>Eliminación de células T activadas</i> Unión al receptor para IL-2 y liberación de la toxina diftérica
Alefacept	Proteína de fusión	Interfiere en la interacción LFA-3-CD2, inhibe la activación de células T
Efalizumab	Anticuerpo monoclonal	<i>Inhibición activación/proliferación células T</i> Inhibe la activación de células T por unión a CD11a Bloquea el tráfico de células T dentro de la piel
CtLA4lg	Proteína de fusión	Interfiere en la señal coestimuladora B7-CD28 por unión a B7
IDEC-114	Anticuerpo monoclonal	Unión a CD80, bloquea la interacción CD28-CD80
OKTcdr4a	Anticuerpo monoclonal	Bloquea la molécula CD4 en los linfocitos T
Daclizumab	Anticuerpo monoclonal	Inhibe la proliferación de células T por unión al receptor de alta afinidad para IL2
Siplizumab	Anticuerpo monoclonal	Bloquea CD2 en las células T
Infliximab	Anticuerpo monoclonal	<i>Inhibición de citoquinas</i> Inhibición de TNF- $\alpha$
Etanercept	Proteína de fusión	Inhibición de TNF- $\alpha$
IL-4, IL-10, IL-11	Citoquinas patrón Th2	<i>Desviación inmune</i> Cambio el balance de citoquinas de Th1 a Th2

Alefacept es una proteína formada por la fusión de LFA-3 y el dominio Fc de una IgG1 humana. LFA-3 es un ligando natural del receptor CD2, presente en las células presentadoras de antígenos (APC). Por unión de este fármaco a los receptores CD2 de los linfocitos T, se inhibe la activación y proliferación de dichas células. Además, se induce la apoptosis de células T por unión de la porción Fc de alefacept a los receptores presentes en los macrófagos y en las células *natural killer*. Por tanto, se produce una reducción en el número de linfocitos T con memoria circulantes, lo que se correlaciona con una mejoría de la enfermedad (14-16). El recuento de células B o linfocitos T *naïves* permanece constante (7,17).

Este medicamento puede ser administrado por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM). Las dosis recomendadas son 7,5 mg semanales (IV) o 15 mg semanales (IM), durante 12 semanas. Se puede considerar la administración de otro ciclo adicional de 12 semanas. En este caso, siempre debe haber transcurrido un periodo de 12 semanas, como mínimo, desde el final del primer ciclo de tratamiento.

La biodisponibilidad de la administración IM es aproximadamente del 60%, y la vida media de alefacept es de 270 horas (18).

En el ensayo multicéntrico (randomizado, doble ciego y controlado con placebo) llevado a cabo por Ellis y cols. (1) se seleccionaron 229 pacientes con psoriasis crónica que recibieron alefacept IV en 3 dosis distintas (0,025, 0,075, 0,150 mg/kg de peso) o placebo semanalmente durante 12 semanas. Los pacientes que recibieron las dosis de 0,075 y 0,150 mg/kg alcanzaron una mejoría en el índice PASI (*psoriasis area and severity index*) del 53%, significativamente superior a la alcanzada en el grupo que recibió placebo (21%). En este estudio alefacept fue bien tolerado, no fue inmunogénico y no existió efecto rebote al finalizar el tratamiento.

La eficacia y tolerabilidad de la administración IM de alefacept se evaluaron en un ensayo multicéntrico y randomizado (19), que incluía 500 pacientes. Los pacientes se distribuyeron en 3 grupos que recibieron: 15 mg de alefacept IM semanal, 10 mg de alefacept IM semanal o placebo. La duración del tratamiento fue de 12 semanas. Dos semanas después de recibir la última dosis, el 21% de los pacientes tratados con 15 mg de alefacept alcanzaron al menos una reducción del 75% en el PASI y en los pacientes que recibieron placebo la reducción obtenida fue del 5% ( $p < 0,001$ ). La administración IM de alefacept fue efectiva y bien tolerada, representando una alternativa frente a la administración IV. Los resultados de este ensayo contribuyeron a su aprobación por la FDA.

Se han realizado estudios para valorar la efectividad de múltiples ciclos de tratamiento con alefacept. El ensayo realizado por Lebwohl y cols. (20) incluye 553 pacientes con psoriasis y compara el tratamiento con placebo con el tratamiento con dos ciclos de 7,5 mg de alefacept IV semanales, administrado durante 12 semanas, con un intervalo de separación de 12 semanas entre los dos

ciclos. Durante y después del primer ciclo, se observó una reducción en el PASI (del 75% o mayor) en el 28% de los pacientes tratados con alefacept, frente al 8% en los pacientes tratados con placebo. Tras dos ciclos de alefacept IV, un 40% de los pacientes alcanzaron una disminución del 75% en el PASI. Los pacientes que respondieron al tratamiento tras el primer ciclo, mantuvieron la duración de la respuesta durante una media de 7 meses y tras el segundo ciclo de terapia se alcanzaron remisiones de mayor duración. Otros estudios realizados obtuvieron conclusiones similares (21,22).

En general, alefacept ha sido bien tolerado en todos los ensayos clínicos, no existiendo referencias de efectos adversos serios. Los efectos secundarios más frecuentes han sido frío y estremecimiento (durante la administración IV), faringitis, vértigos, náuseas, prurito, mialgias y dolor e inflamación en el sitio de inyección (13).

La disminución de la población de células T con memoria no se ha asociado con un incremento en el riesgo de infecciones o enfermedades malignas (23). Las respuestas inmunes primaria y adquirida no se modifican tras la administración de este fármaco (24).

Al inducir alefacept la depleción de linfocitos T, se requiere la monitorización de los niveles de células T durante el tratamiento con dicho fármaco (25).

No se han realizado estudios que comparen alefacept con otros fármacos sistémicos o con fototerapia. El coste de este nuevo medicamento es bastante alto y su seguridad a largo plazo es aún desconocida.

### **Inhibición de la activación/proliferación de células T**

Para la activación de los linfocitos T se requieren dos señales. La primera la produce la interacción entre el antígeno, unido al complejo mayor de histocompatibilidad en las APC, con el receptor de la célula T (TCR). La segunda incluye una serie de interacciones entre distintas moléculas: LFA-1 con ICAM-1, CD28 con B7, CD2 con LFA-3 y CD40L con CD40 (26) (Fig. 2).

—*Efalizumab* es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la subunidad alfa de LFA-1(CD11a).

LFA-1 es una  $\beta$ -2 integrina presente en la superficie de los linfocitos T, formada por dos subunidades (CD11a y CD18), que participa en la activación y migración de los linfocitos T. LFA-1 interactúa con la molécula ICAM-1 presente en las APC, siendo esta interacción una importante señal coestimuladora para la activación de los linfocitos T. LFA-1 también se une a la molécula ICAM-1 expresada en las células endoteliales, como paso necesario para la migración de células T en la piel.

La unión de este medicamento a CD11a bloquea la interacción entre LFA-1 e ICAM-1, interfiriendo el tráfico de células T en la piel así como, previniendo su activación (27).

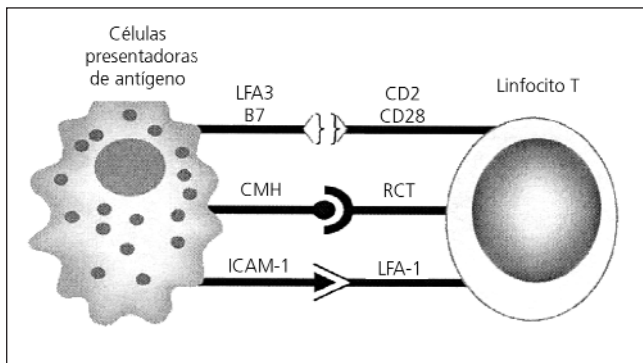


Fig. 2.- Activación de la célula T (figura adaptada de: Lebowitz M. Psoriasis. *The Lancet* 2003; 361: 1199).

Este bloqueo es reversible, por lo que no se produce depleción de células T. A diferencia de lo que ocurría con alefacept, el tratamiento con efalizumab aumenta los recuentos de linfocitos circulantes (28).

Efalizumab administrado por vía intravenosa ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos en fase I y II, consiguiendo mayores reducciones del PASI los pacientes tratados con efalizumab que los tratados con placebo (29-31).

Se han realizado ensayos clínicos en fase III, en los que se ha evaluado la eficacia, seguridad y tolerabilidad de efalizumab administrado por vía subcutánea durante 12 semanas (32). Se randomizaron más de 1.000 pacientes a los que se administró una dosis inicial de 0,7 mg/kg la primera semana, seguido de 1 ó 2 mg/kg de efalizumab o placebo. Los beneficios obtenidos con las dos dosis ensayadas de efalizumab fueron similares. El número de pacientes con una reducción en el PASI del 75% o superior fue significativamente superior en el grupo tratado con efalizumab que en el que recibió placebo (29% para 1 mg/kg, 28% para 2 mg/kg y 3% para placebo). La respuesta clínica se observó transcurridas dos semanas desde el comienzo del tratamiento con efalizumab (32). La administración subcutánea de efalizumab mejoró la seguridad global y la tolerabilidad del fármaco comparado con su administración IV, con la ventaja adicional de una mayor comodidad (33).

Los efectos adversos fueron en general leves. Algunos pacientes experimentaron cefaleas, náuseas, fiebre, escalofríos y mialgias después de las primeras dosis. Estos efectos desaparecieron tras la tercera dosis de tratamiento.

El incremento de infecciones oportunistas y enfermedades malignas no fue significativo. Los recuentos de linfocitos se incrementaron durante la terapia con efalizumab, retornando a su rango normal tras completar el tratamiento.

Un pequeño porcentaje de pacientes (2%) tratados con dosis altas de efalizumab desarrollaron una respuesta inmune frente a efalizumab, pero los títulos de anticuer-

pos fueron bajos y no tuvieron relevancia clínica.

Efalizumab es un fármaco supresor. Los pacientes generalmente tienden a recaer en el transcurso de los 2 meses siguientes a la discontinuación de la terapia. En un 5% de los pacientes se produce efecto rebote, lo que plantea la posibilidad de continuar el tratamiento con efalizumab para mantener la supresión de la enfermedad (34). En la actualidad, se están llevando a cabo estudios para analizar el tratamiento con efalizumab durante periodos de tiempo superiores a 12 semanas (35).

—*CTLA4Ig* es una proteína compuesta por el dominio extracelular de CD28 (receptor de superficie de las células T) y la fracción Fc de una IgG humana. Actúa por unión a B7 (molécula de superficie de las APC) y bloquea la interacción entre los receptores CD28 y B7 (CD80).

La interacción entre estas dos moléculas es una importante señal coestimuladora, necesaria para la activación y proliferación de los linfocitos T.

A pesar de haber mostrado actividad frente a la psoriasis, CTLA4Ig produce como efecto adverso una disminución de la capacidad del organismo para desarrollar una respuesta inmune T dependiente frente a cualquier inmunógeno (36,37).

—*IDEC-114* es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la activación de las células T. Es un anti-CD80 que se une a la proteína de superficie B7 expresada en las APC y, al igual que el agente anterior, bloquea la interacción entre CD28 y B7. Actualmente, están en curso diferentes ensayos clínicos para evaluar la eficacia de este medicamento en el tratamiento de la psoriasis (38).

—*OKTcdr4a* es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 anti-CD4 que se une al receptor CD4 en la superficie del linfocito T, inhibiendo su activación. Este fármaco, que se administra por vía intravenosa, se está estudiando frente a placebo en un ensayo clínico multicéntrico en el que participan 28 pacientes con psoriasis. Los efectos adversos descritos hasta ahora son leves y mayoritariamente suceden durante la infusión. La respuesta clínica se ha asociado con una “*down-regulation*” de células CD4+, aunque sus efectos a largo plazo son desconocidos (39).

—*Daclizumab* es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une de forma específica a la subunidad alfa del receptor de alta afinidad para IL-2 (CD25), expresado en las células T. Bloquea la unión de IL-2 a su receptor, inhibiendo la activación y proliferación de los linfocitos T en respuesta a IL-2 (40). Este fármaco está aprobado por la FDA para la prevención del rechazo en trasplante renal. En la actualidad se está evaluando su eficacia y seguridad en pacientes con psoriasis y los datos iniciales indican que podría ser efectivo si se usa combinado con otros agentes (41).

—*Siplizumab (MEDI-507)* es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la interacción CD2 (linfocitos T)-LFA3 (APC) por unión al receptor CD2. En los distintos ensayos clínicos actualmente en curso (42) se

están obteniendo prometedores resultados cuando se administra por vía IV y SC.

### Inhibición de citoquinas

Tras la identificación del perfil de citoquinas responsables de las manifestaciones clínicas de la psoriasis, se plantea como estrategia terapéutica intentar bloquear aquellas citoquinas que se encuentran aumentadas.

El FNT $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa), es una citoquina proinflamatoria que se ha observado elevada en la piel y las articulaciones en los pacientes con psoriasis y juega un importante papel en la activación y migración de los linfocitos (43,44).

Infliximab (Remicade<sup>®</sup>) y etanercept (Enbrel<sup>®</sup>) son dos fármacos inhibidores del FNT $\alpha$ , ya aprobados para otras indicaciones terapéuticas, que en la actualidad están siendo evaluados en el tratamiento de la psoriasis (45):

—*Infliximab* es un anticuerpo monoclonal quimérico. Se obtiene fusionando las regiones variables de unión al antígeno del anticuerpo murino específico para el FNT $\alpha$  humano con las regiones constantes de una inmunoglobulina IgG1 $\kappa$  humana.

Presenta una elevada afinidad y especificidad hacia el FNT $\alpha$ . La unión infliximab-FNT $\alpha$  interrumpe la cascada secuencial de activación de las vías inflamatorias mediadas por esta citoquina. Este fármaco se administra por vía intravenosa en infusión de 2 horas.

Infliximab está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn. La actividad de este fármaco frente a la psoriasis se observó por primera vez en un paciente con enfermedad de Crohn y psoriasis concomitante, que recibió infliximab para tratar su enfermedad de Crohn refractaria a otros tratamientos y experimentó, dos semanas después, una notable mejoría en su psoriasis (46).

Chaudhari y cols. realizaron un ensayo clínico, doble ciego, randomizado y controlado con placebo, para valorar la eficacia y seguridad de infliximab en la psoriasis. Se aleatorizaron 33 pacientes que recibieron infliximab 5 mg/kg, infliximab 10 mg/kg o placebo, en las semanas 0, 2 y 6. El criterio principal de valoración fue obtener una reducción en el PASI mayor o igual al 75% que se evaluó a las 10 semanas del inicio del tratamiento. Un 82% de los pacientes tratados con 5 mg/kg y un 73% de los tratados con 10 mg/kg alcanzaron una reducción del 75% o mayor en el PASI, en comparación con el 18% de los que recibieron placebo. La respuesta al tratamiento se produjo de forma temprana, a las dos semanas (47).

Infliximab ha demostrado también, en distintos ensayos clínicos, su eficacia en el tratamiento de la artritis psoriásica (48), psoriasis pustular (49) y psoriasis resistente a otros tratamientos tanto tópicos como sistémicos (50).

Las ventajas del tratamiento con infliximab son: produce remisiones de larga duración (aproximadamente 6

meses) y puede ser administrado junto con methotexate, sin aumentar la hepato o nefrotoxicidad.

Infliximab ha sido generalmente, bien tolerado en todos los ensayos clínicos. La incidencia de reacciones adversas ha sido baja, siendo las más frecuentes durante la infusión (19%): fiebre, náuseas, mareos, escalofríos y con menor incidencia hipotensión, disnea y dolor en el pecho (51).

Se ha registrado un aumento en las infecciones en pacientes tratados con infliximab e incluso se han descrito casos de reactivación de tuberculosis latentes (52).

No se ha notificado un aumento de procesos linfoproliferativos ni de enfermedades malignas, pero se desconocen los efectos de la exposición crónica al infliximab.

Alrededor de un 10% de los pacientes tratados desarrollan anticuerpos neutralizantes que conducen a una menor efectividad del tratamiento.

—*Etanercept* es una proteína formada por la fusión de los dos dominios extracelulares p75 del receptor del FNT $\alpha$ , asociado con la fracción Fc de una IgG1. Etanercept inhibe competitivamente la unión del FNT $\alpha$  a su receptor de superficie celular, haciendo que el FNT $\alpha$  sea biológicamente inactivo (53).

Este fármaco está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y recientemente ha sido aprobado para tratar la artritis psoriásica.

Etanercept posee la ventaja frente a infliximab de que el propio paciente puede administrárselo en su casa por vía subcutánea.

En los distintos ensayos clínicos realizados, etanercept ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de la psoriasis. Mease y cols., llevaron a cabo un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, en el que participaron 60 pacientes con artritis psoriásica o psoriasis. Se administraron 25 mg etanercept subcutáneo dos veces en semana o placebo, durante 12 semanas. La mejoría media en el PASI fue de 46%, en pacientes tratados con etanercept, *versus* 9%, en los pacientes tratados con placebo. Etanercept fue bien tolerado, siendo los efectos adversos más comunes reacciones en el sitio de inyección e infecciones del tracto respiratorio (54).

También se obtuvieron similares resultados en un ensayo realizado en 112 pacientes con psoriasis moderada o severa, con un diseño parecido al anterior y una duración de 6 meses. Un 56% de los pacientes que recibieron etanercept alcanzaron una reducción de un 75% en el PASI *versus* un 5% en los pacientes que recibieron placebo (55).

Etanercept, al igual que infliximab, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la psoriasis pustular (56). Además, cuando etanercept se administra junto con otros agentes tópicos o sistémicos, permite disminuir la dosis de estos minimizando sus efectos secundarios (57).

Los principales efectos adversos descritos han sido reacciones en el sitio de inyección, que se evitan fácilmente variando el lugar de administración. En algunos pacientes se ha producido un aumento en las infecciones

e incluso ha habido casos de reactivación de tuberculosis como resultado de los efectos anti-FNT $\alpha$  del etanercept. Este medicamento raramente se ha asociado a desórdenes desmielinizantes como la esclerosis múltiple, anemia aplásica o reacciones alérgicas. En menos de un 5% de los pacientes tratados se han producido anticuerpos neutralizantes (58).

—*Anti-IL-8 (ABX-IL8)*. IL-8 es otra citoquina proinflamatoria que activa los linfocitos T y actúa como un mitógeno para los queratinocitos. En las placas de psoriasis se ha encontrado sobreexpresión de esta citoquina (59). Por tanto, los medicamentos que se unen a IL-8 después de ser liberada desde los linfocitos T o desde otras células inmunológicamente activas, podrían alterar el curso de la psoriasis. Se han ensayado anticuerpos anti-IL-8 (ABX-IL8), pero los resultados obtenidos hasta el momento son decepcionantes (60).

### Desviación inmune

Aunque el patrón (Th1 o Th2) de citoquinas en la psoriasis no está completamente establecido, recientes estudios sugieren que es una enfermedad caracterizada por el patrón Th1 de citoquinas (TNF $\alpha$ , IL-12, FNT- $\gamma$ ) (61).

La estrategia conocida como “desviación inmune” intenta cambiar el balance de citoquinas desde el patrón predominante (Th1) al minoritario (Th2), mediante la administración exógena de citoquinas del patrón Th2 (IL-4, IL-10 e IL-11).

Se han realizado algunos ensayos clínicos usando IL-4 (62), IL-10 (63), e IL-11 (64), pero todavía es pronto para obtener resultados concluyentes sobre estos tipos de terapia.

También se ha postulado que esta terapia podría ser más efectiva cuando se administra de forma conjunta con antagonistas de IL-12.

### Otras formas de tratamiento

Aparte de las estrategias anteriores, actualmente se

está siguiendo una nueva línea de investigación para el tratamiento de la psoriasis, que se basa en la inhibición de la neovascularización de las placas de psoriasis. Así *Neovastat (AE-941)* bloquea los dos principales mecanismos de activación de la angiogénesis: el factor de crecimiento del endotelio vascular y la matriz de metaloproteinasas. Se administra por vía oral y los primeros resultados indican que produce una importante mejoría en el PASI (65).

### CONCLUSIONES

Los avances en el conocimiento de la patogénesis de la psoriasis han conducido al desarrollo de nuevos tratamientos, que se diseñan de forma específica para actuar sobre las dianas inmunológicas implicadas en la enfermedad.

La mayoría de estos agentes biológicos se encuentran en distintas fases de ensayo clínico. Sólo están en la actualidad aprobados por la FDA alefacept para el tratamiento de la psoriasis en placas y etanercept para la artritis psoriásica.

Los resultados iniciales sugieren que estos nuevos agentes poseen mejor perfil de seguridad que los tratamientos clásicos y, parece ser, que incrementan la duración de la respuesta al tratamiento, permitiendo a los pacientes obtener prolongados periodos libres de enfermedad.

Las investigaciones en curso se dirigen a determinar las dosis óptimas, así como la vía de administración más efectiva.

Todavía no se dispone de datos sobre la seguridad a largo plazo de estos nuevos agentes.

No existen estudios que comparen los nuevos medicamentos con los tratamientos clásicos (tópicos, fototerapia y sistémicos). Tampoco se ha investigado la posibilidad de combinar los nuevos agentes entre sí o con las terapias clásicas, pero se piensa que podría mejorar el porcentaje de pacientes que responden al tratamiento.

### Bibliografía

1. Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001; 345: 248-55.
2. Psoriasis. Guía de tratamientos de acción psoriasis. (En línea). Barcelona: Acció Psoriasis; 1997-2002. (fecha de acceso 6-7-2003). Disponible en: <http://www.aidware.com/psoriasis/html/terapias.html>.
3. Psoriasis en *Clinical Dermatology*. (En línea) 3rd ed. Mosby-Year Book, Inc; 1996. (fecha de acceso 6-7-2003). Disponible en: <http://home.mdconsult.com/das/book/body/191920430/525/600.html>.
4. Travis L, Weinberg JM. Medical background: psoriasis. *Drugs Today* 2002; 38: 847-65.
5. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 649-61.
6. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 6: 1-23.
7. Gottlieb AB, Bos JD. Recombinantly engineered human proteins: transforming the treatment of psoriasis. *Clin Immunol* 2002; 105: 105-16.
8. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 2002; 138: 657-63.
9. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995; 1: 442-7.

10. Gottlieb AB. Pivotal role of T cell in the immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin* 2001; 19: 649-57.
11. Bagel J, Garland WT, Breneman D. Administration of DAB389-II-2 to patients with recalcitrant psoriasis: a double blind, phase II multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 938-44.
12. Martín A, Gutiérrez E, Muglia J, McDonald CJ, Guzzo C, Gottlieb A et al. A multicenter dose-escalation trial with denileukin diftitox (ONTAK, DAB389-IL-2) in-patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 871-81.
13. Alefacept (Amevive) for treatment of psoriasis. *The Medical Letter* 2003; 45: 31-2.
14. Krueger GG. Selective targeting of T cell subsets: focus on alefacept - a remittive therapy for psoriasis. *Expert Opin Biol Ther* 2002; 2: 431-41.
15. Da Silva AJ, Brickelmaier M, Majeau GR, Li Z, Su L, Hsu YM, et al. Alefacept, an immunomodulatory recombinant LFA-3/IgG1 fusion protein, induces CD16 signalling and CD2/CD16 signalling and CD2/CD16-dependent apoptosis of CD2(+) cells. *J Immunol* 2002; 168 (9): 4462-71.
16. Ortone JP, Lebwohl M, Em Griffiths C. Alefacept induced decreases in circulating blood lymphocyte counts correlate with clinical response in-patients with chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 117-23.
17. Lebwohl M. Psoriasis. *The Lancet* 2003; 361: 1197-204.
18. Vaishnav AK, Tenor CN. Pharmacokinetics, biologic activity, and tolerability of alefacept by intravenous and intramuscular administration. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2002; 29: 415-26.
19. Christophers E, Rizova E, Lebwohl M. Intramuscular administration of alefacept is safe and effective in patients with chronic plaque psoriasis: results of an international randomised, double-blind, placebo-controlled, dose comparison phase III study. *Arch Dermatol* 2003; 139: 791-3.
20. Lebwohl M, Vigliani G, Krueger G. Results of a multiple course, randomized, phase III study of alefacept in-patients with chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 17-24.
21. Lowe NJ, González J, Bagel J, Caro I, Ellis CN, Menter A. Repeat courses of intravenous alefacept in patients with chronic plaque psoriasis provide consistent safety and efficacy. *Int J Dermatol* 2003; 42: 224-30.
22. Krueger GG, Ellis CN. Alefacept therapy produces remission for patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 148: 784-8.
23. Lebwohl M. New developments in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 2002; 138: 686-8.
24. Gottlieb AB, Vaishnav A, Gordon K. Immune response to neorecalled antigens is not altered by alefacept. 60th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. New Orleans, LA; February, 2002.
25. Shukla VK. Alefacept: potential new therapy for patients with moderate-to-severe psoriasis. *Issues Emerg Health Technol* 2003; 45:1-4.
26. Wingren AG, Parra E, Varga M. T cell activation Pathways: B7, LFA-3, and ICAM 1 shape unique T cell profiles. *Crit Rev Immunol* 1995; 15: 235-53.
27. Choi J, Koo JY. Biologic therapy for psoriasis. *Psoriasis guide: Experimental treatment, biologic therapy for psoriasis*. 2002.
28. Weinberg JM, Tutrone WD. Biologic therapy for psoriasis: the T cell targeted therapies efalizumab and alefacept. *Cutis* 2003; 71: 41-8.
29. Gottlieb A, Krueger JG, Bright R, Ling M, Lebwohl M, Kang S, et al. Effects of administration of a single dose of a humanised monoclonal antibody to CD11a on the immunobiology and clinical activity of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 428-35.
30. Papp K, Bissonnette R, Krueger JG, Carey W, Gratton D, Gulliver WP, et al. The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11a monoclonal antibody. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 665-74.
31. Gottlieb A, Krueger JG, Wittkowski K, Dedrick R, Walicke PA, Garovoy M. Psoriasis as a model for T-cell mediated disease: immunobiologic and clinical effects of treatment with multiple doses of efalizumab, an anti-CD11a antibody. *Arch Dermatol* 2002; 138: 591-600.
32. Gordon KB, Leonardi C, Tying S, Gottlieb A, Walicke P, Dummer W, et al. Efalizumab (anti CD11a) is a safe and effective in the treatment of psoriasis: pooled results of the 12 week first treatment period from 2 phase III trials. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 242.
33. Gottlieb AB, Miller B, Lowe N, Shapiro W, Hudson C, Bright R, et al. Subcutaneously Administered Efalizumab (anti CD11a) improves signs and symptoms of moderate to severe plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2003; 30.
34. Cather JC. Modulating T cell responses for the treatment of psoriasis: a focus on efalizumab. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3: 361-70.
35. Lebwohl M. Continued treatment with efalizumab (antiCD11a) improves outcome in-patients with moderate to severe plaque psoriasis. 60th Annual meeting of the American Academy of dermatology. New Orleans, LA; February, 2002.
36. Abrams JR, Lebwohl MG, Guzzo CA, Jegasothy BV, Goldfarb MT, Goffe BS, et al. CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in-patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest* 1999; 103: 1243-52.
37. Abrams JR, Kelley SL, Hayes E, Kikuchi T, Brown MJ, Kang S, et al. Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells and endothelial cells. *J Exp Med* 2000; 192: 681-93.
38. Gottlieb A, Abdulghani A, Totoritis R, Lebwohl M, Shuey SR, Romano P, et al. Clinical and histologic response to single dose treatment of moderate to severe psoriasis with an anti-CD80 monoclonal antibody. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 692-700.
39. Gottlieb AB, Lebwohl MG, Shirin S, Sherr A, Gilleaudeau P, Singer G, et al. Anti CD4 monoclonal antibody treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris: result of a pilot, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 595-604.
40. Carsewell C, Plosker G, Wagstaff AJ. Daclizumab: a review of its use in the management of organ transplantation. *Biodrugs* 2001; 15: 745-73.
41. Krueger JG, Walters IB, Miyazawa M, Gilleaudeau P, Hakimi J, Light S, et al. Successful in vivo blockade of CD25 (high-affinity interleukin 2 receptor) on T cell by administration of humanised anti Tac antibody to patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 448-58.
42. Langley R, Roenigk HH, McCall C, Stricklin G, Dingivan C. Phase I results of intravenous MEDI-507, an anti T cell monoclonal antibody, for the treatment of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 817.
43. Tutrone WD, Kagen MH, Barbagallo J. Biologic therapy for psoriasis: a brief history. *Cutis* 2001; 68: 367-72.
44. Mease PJ. Tumour necrosis factor (TNF) in psoriasis arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 298-304.
45. Galadari H, Fuchs B, Lebwohl M. Newly available treatments for psoriasis arthritis and their impact on skin psoriasis. *Int J Dermatol* 2003; 42: 231-7.
46. Oh C, Das K, 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.
47. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb A. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1842-7.
48. Ogilvie AL, Antoni C, Dechant C. Treatment of psoriatic arthritis with antitumor necrosis factor-alpha anti body clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotexate. *Br J Dermatol* 2001; 144: 587-9.
49. Newland MR, Weinstein A, Kerdel E. Rapid response to infliximab in severe pustular psoriasis. *Int J Dermatol* 2002; 41: 449-52.
50. O'Quinn RP, Miller JL. The effectiveness of tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) in treating recalcitrant psoriasis: a report of 2 cases. *Arch Dermatol* 2002; 138: 644-8.
51. Weinberg JM, Saini R. Biologic therapy for psoriasis: The tumor necrosis factor inhibitors infliximab and etanercept. *Cutis* 2003; 71: 25-9.
52. Keane J, Gershon S, Wise RP. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104.
53. Feal B, Montero A, Martín I. Etanercept en el tratamiento de la artritis reumatoide. *El farmacéutico de hospitales* 2002; 126: 20-24.
54. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, Vanderstoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriasis arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 385-90.



55. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe NJ, Zitnik RJ. Efficacy of etanercept in-patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 234.
56. Kamarashev J, Lot P, Forster A. Generalised pustular psoriasis induced by ciclosporin a withdrawal responding to the tumour necrosis factor alpha inhibitor etanercept. *Dermatology* 2002; 205: 213-6.
57. Iyer S, Yamauchi P, Lowe NJ. Etanercept for severe psoriasis and psoriatic arthritis: Observations on combination therapy. *Br J Dermatol* 2002; 146: 118-21.
58. Enbrel. Etanercept package insert. In: Sifton D, Westley G, Mazur J et al. *Physician's desk references*. Montvale, NJ: Medical Economics company, 2002.
59. Sticherling M, Sautier W, Schroder JM, Christophers E. Interleukin-8 plays its role at local level in psoriasis vulgaris. *Acta Dermatol Venerol* 1999; 79: 4-8.
60. Lohner ME, Krueger G, Gottlieb A. Clinical trials of a fully human anti IL-8 antibody for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 989.
61. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JG. The majority of epidermal T cell in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon  $\gamma$ , interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and Th1 effector populations: A type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cell in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 752-9.
62. Ghoreschi R, Thomas P, Breit S, Biedermann T, Prinz J, Sander C, et al. Interleukin 4-induced immune deviation as therapy for psoriasis. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 465.
63. Kimball A, Kawamura T, Turner M, Blauvelt A. A randomized double-blind placebo-controlled trial using interleukin-10 for psoriasis. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 546.
64. Trepicchio W, Ozawa M, Walters IB, Kikuchi T, Gilleaudeau P, Bliss JL, et al. Interleukin-11 therapy selectively downregulates type1 cytokine proinflammatory pathways in psoriasis lesions. *J Clin Invest* 1999; 104: 1527-37.
65. Sauder DN, Dekoven J, Champagne P, Croteau D, Dupont E. Neovastat (AE-941), an inhibitor of angiogenesis: Randomized phase I/II clinical trial results in patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 535-41.