

# Psoriasis: conceptos actuales en el tratamiento sistémico. Parte 2. Medicamentos biológicos y no tradicionales

*Psoriasis: current concepts in the systemic treatment.*

Francisco Alejandro Arango<sup>1</sup>, Mario Fernando Franco<sup>2</sup>, Ana María Hoyos<sup>3</sup>

1. Médico residente de dermatología, segundo año. Universidad de Caldas.
2. Médico residente de dermatología, segundo año. Universidad de Caldas.
3. Médica dermatóloga. Profesora catedrática del postgrado en dermatología, Universidad de Caldas.

## Resumen

La psoriasis es una dermatosis en la que intervienen múltiples factores patogénicos que interactúan de forma compleja. En la segunda parte de este artículo, se revisan los conceptos actuales sobre los medicamentos biológicos y los considerados no tradicionales, para el tratamiento de esta entidad.

**PALABRAS CLAVE:** psoriasis, tratamiento, tratamientos biológicos biomoduladores, medicamentos.

## Abstract

Psoriasis is a dermatosis in which a multiplicity of ethio-pathogenic factors are involved, in a complex way. In the second part of this article the so called biological agents and non-traditional drugs, used for the treatment of this entity, will be reviewed.

**KEY WORDS:** Psoriasis, treatment, biological products, drugs.

## Correspondencia:

Francisco Arango

**Email:** falejandro.arango@gmail.com

*Recibido: 5 de septiembre de 2010.*

*Aceptado: 3 de enero de 2011.*

No se reportan conflictos de intereses..

## Generalidades

Los medicamentos biológicos, o biomoduladores, como clase terapéutica, tienen potencial para cumplir con criterios de eficacia, seguridad (si se cumple con los protocolos de seguimiento), tratamiento a largo plazo y mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Representan, además, una aplicación clínica de la comprensión de la inmunopatogenia de la psoriasis.

Actualmente se dividen en tres grandes grupos, de acuerdo con el mecanismo de acción general. El primer grupo es el de los biomoduladores que apuntan a las células T patogénicas, que incluye los medicamentos alefacept y efalizumab. En el segundo grupo se encuentran los inhibidores del factor de necrosis tumoral (*Tumor Necrosis Factor*, TNF), como son etanercept, infliximab y adalimumab. Finalmente, el tercer grupo lo conforman los bloqueadores de las interleucinas 12 y 23, actualmente representado únicamente por el ustekinumab.

Cuando se va a iniciar un tratamiento, siempre debe elaborarse una historia clínica completa que incluya antecedentes personales, como exposición a enfermedades infecciosas y medicamentos, y un examen físico exhaustivo, teniendo presente la historia y los hallazgos sugestivos de tuberculosis, infecciones crónicas y neoplasias malignas. La historia neurológica es importante, puesto que los inhibidores del TNF pueden relacionarse con exacerbación o inicio de enfermedades desmielinizantes, como la esclerosis múltiple.

Se deben obtener exámenes de laboratorio de base para evaluar la condición inicial del paciente: hemograma completo, pruebas de función hepática, anticuerpos contra hepatitis B y C, perfil lipídico, prueba para VIH, prueba de embarazo para mujeres en edad fértil, anticuerpos antinucleares, radiografía de tórax y pruebas para tuberculosis. Se deben practicar valoraciones periódicas para detectar cambios en el estado de salud.

Los biomoduladores no deben usarse ante la presencia

BIOLÓGICO/ ESTUDIO	HEMOGRAMA+ PLAQUETAS	QUÍMICA SANGUÍNEA CON ENZIMAS HEPÁTICAS	ANA	PPD	VACUNACIÓN
Adalimumab	Basal c2-6m	Basal c2-6m	basal opcional	Basal y anual	Influenza anual
Alefacept	con recuento CD4+ basal y cada 2 semanas durante la terapia	al comienzo de cada ciclo	-----	Basal y anual	Influenza anual
Etanercept	Basal c2-6m	Basal c2-6m	Basal opcional	Basal y anual	Influenza anual
Ustekinumab	Basal c 2-6 m	Basal c2-6m	Basal opcional	Basal y anual	Influenza anual
Infliximab	Basal c2-6m	Basal c2-6m	Basal opcional	Basal y anual	Influenza anual

TABLA 1. Pruebas y vacunas a tener en cuenta para el monitoreo de pacientes en tratamiento con biológicos para psoriasis.

de infecciones graves y se debe evitar la aplicación de vacunas vivas. En general, se recomienda completar el esquema de vacunación de todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con estos medicamentos<sup>1</sup>. El esquema de seguimiento recomendado por la *Medical Board of the National Psoriasis Foundation* de los Estados Unidos se resume en la TABLA 1<sup>61</sup>.

## Aspectos puntuales relacionados con el tratamiento con biomoduladores

### ¿Qué medidas de extensión y gravedad se han usado para la psoriasis?

En un intento por estandarizar la graduación de la gravedad de la enfermedad, se ha diseñado una gran cantidad de escalas; entre las más utilizadas tenemos las siguientes:

**Índice de área y severidad de psoriasis:** En el índice de área y gravedad de la psoriasis (*Psoriasis Area Severity Index*, PASI), las placas son estadificadas con base en tres criterios: eritema (R), grosor (T) y escama (S). La gravedad se cuantifica para cada índice en una escala de 0 a 4 (0, sin compromiso, y 4, para compromiso extenso).

El cuerpo se divide en cuatro regiones: cabeza, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores. En cada una de estas áreas, la fracción de superficie comprometida se estima y se califica en una escala de 0 a 6 (0, sin compromiso, y 6, 90% de compromiso). Las diferentes

regiones corporales se califican para reflejar su respectiva proporción de superficie corporal.

### Otros índices de gravedad

**Superficie corporal comprometida.** El índice de superficie corporal comprometida (*Body Surface Area*, BSA) corresponde al porcentaje real estimado por el médico de la superficie corporal con lesiones psoriásicas; fluctúa entre 0 y 100%.

**Valoración médica global.** Para esta valoración médica global (*Physician Global Assessment*, PGA), se pueden usar escalas estáticas y dinámicas, usualmente estimadas de 0 a 7 puntos: 0 corresponde a piel sana y los puntajes de 1 a 6 indican compromiso en incremento.

**Índice dermatológico de calidad de vida.** Si bien el índice de calidad de vida (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) no es exclusivo para psoriasis, se menciona aquí debido a su importancia en la medición del impacto de la enfermedad en la vida de los pacientes.

EL DLQI es un cuestionario corto de autorreporte para medir la calidad de vida relacionada con la enfermedad. Consta de diez puntos que cubren los síntomas (puntos 1 y 2), las actividades diarias (puntos 3 y 4), la recreación (puntos 5 y 6), el trabajo y el estudio (punto 7), las relaciones personales (puntos 8 y 9) y el tratamiento (punto 10). Cada tema es puntuado en una escala de 4 grados (0 a 3), en la que los puntajes mayores indican mayor compromiso en la calidad de vida.

A pesar de sus limitaciones, el PASI es la mejor opción

disponible. La definición de psoriasis moderada se ha propuesto a partir de un PASI basal de 7 o, en su defecto, un BSA entre 3 y 10%. Para la psoriasis grave, según los distintos autores, el PASI y el DLQI son mayores de 10 (regla de los 10); si el PASI no es aplicable, se considera un BSA mayor de 10%. En la práctica clínica habitual y para establecer un tratamiento sistémico, es preciso valorar también otros parámetros, ya que algunas formas de psoriasis tienen un curso más agresivo (psoriasis eritrodérmica, pustulosa) y existen localizaciones (cuero cabelludo, cara, genitales, manos, uñas, pies, etc.) que interfieren más intensamente en la calidad de vida de los pacientes, con aumento de la disfunción social, de la discapacidad física y del deterioro psicológico<sup>63</sup>.

### ¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento con medicamentos biológicos?

Actualmente la *European Medicines Evaluation Agency* (EMA) lo recomienda en pacientes adultos con artritis psoriásica o psoriasis en placas crónica moderada a grave que no han mejorado, tienen contraindicado o no toleran otro tratamiento sistémico, incluyendo ciclosporina, metotrexato o fototerapia<sup>63</sup>.

### ¿Con cuál biomodulador se debe empezar?

Las recomendaciones actuales para la selección de biológico son las siguientes:

Para pacientes con psoriasis crónica estable en placas, el etanercept o el adalimumab pueden considerarse como de primera elección con base en el perfil riesgo-beneficio favorable y la facilidad de administración.

Para pacientes que requieren control rápido de la enfermedad, el adalimumab o el infliximab pueden considerarse como de primera elección debido a su rápido inicio de acción y alta posibilidad de logro de un PASI 75 a los tres meses.

Para pacientes con psoriasis inestable o pustular generalizada, hay información limitada que indica que el infliximab es efectivo en estas condiciones clínicas y puede, por lo tanto, considerarse de primera elección.

Para pacientes que no mejoran con un antagonista del TNF, puede considerarse un segundo antagonista del TNF.

Dada la falta de experiencia y los datos de seguridad a largo plazo limitados a solo tres años, el ustekinumab debe reservarse como medicamento biológico de segunda línea, cuando haya fallado el tratamiento con anti-TNF o no pueda ser usado<sup>62</sup>.

### ¿En qué casos se debe suspender el tratamiento con medicamentos biológicos?

El tratamiento debe suspenderse cuando los pacientes no logren una mejoría adecuada (PASI 50) o cuando la misma no se mantenga. También se debe suspender cuando se presente un efecto secundario grave, como neoplasia maligna o toxicidad importante relacionada

con el medicamento, o temporalmente, en caso de infección grave intercurrente, embarazo o procedimientos quirúrgicos electivos. Para este último caso, como regla general, se debe dejar transcurrir un periodo de cuatro vidas media del producto en uso (véase más adelante los tiempos de vida media de cada medicamento)<sup>62</sup>.

### ¿Cuáles son las recomendaciones específicas para el embarazo?

El embarazo debe evitarse en pacientes con psoriasis que reciben tratamiento biológico y se recomienda el uso de anticoncepción efectiva para evitar esta situación.

En pacientes que planean un embarazo, los biomoduladores deben evitarse, o suspenderse, para que el feto se encuentre libre de medicamentos durante el periodo crítico de desarrollo de las 12 primeras semanas.

Si una paciente que se encuentra en tratamiento con medicamentos biológicos descubre que está en embarazo, debe remitirse a una unidad especializada en medicina fetal para una valoración adicional y se debe considerar la posibilidad de suspender el biomodulador.

A pesar de las recomendaciones previas, las pacientes deben valorarse de forma individual y los riesgos para la madre por la suspensión del biomodulador deben ser sopesados contra cualquier daño fetal potencial.

Para las pacientes que reciben infliximab durante el embarazo, las infusiones deben evitarse después de la semana 30, debido a los datos actuales sobre una vida media relativamente larga, paso de la barrera placentaria y permanencia prolongada en la circulación fetal.

La lactancia se debe evitar en pacientes con tratamientos biológicos<sup>62</sup>.

### ¿Se pueden asociar los biomoduladores con otros medicamentos?

Las recomendaciones a la fecha son las que se mencionan a continuación. En ciertas circunstancias clínicas, cuando se requiera para tratar una artropatía o para aumentar la eficacia, el metotrexato puede utilizarse simultáneamente, específicamente, con etanercept, adalimumab e infliximab. Con este último se ha encontrado que disminuye, además, la formación de anticuerpos y las reacciones a la infusión, y mejora el mantenimiento del tratamiento a largo plazo.

Sobre la ciclosporina sólo hay reportes de su combinación con efalizumab, alefacept y etanercept. En todos los casos se concluyó que existe mejoría global en el efecto terapéutico del biomodulador, aunque surgen dudas sobre los resultados que puedan surgir debido a un teórico efecto inmunosupresor aditivo<sup>66</sup>. Además, se ha demostrado que el acitretino en combinación con el etanercept, puede mejorar la eficacia y permite reducir las dosis del biomodulador.

Con respecto a la fototerapia, puede haber un poten-

cial incremento en el riesgo de carcinomas cutáneos. Las guías europeas para psoriasis recomiendan su uso en combinación con alefacept; no hay suficiente experiencia para recomendar su asociación con etanercept y no hay datos sobre su combinación con infliximab y adalimumab. Los medicamentos tópicos pueden utilizarse como complemento del tratamiento biológico; se prefiere la combinación con análogos de la vitamina D3 o esteroides tópicos<sup>62</sup>.

### Si hay que suspender un biomodulador, ¿cuándo se inicia otro?

Actualmente se recomienda esperar un periodo que corresponda a cuatro veces la vida media del biomodulador que se esté usando. La vida media aproximada del etanercept es de 3 a 5 días; del adalimumab, de 14 a 19 días; del infliximab, de 8 a 9 días; del efalizumab, de 5 a 10 días, y del ustekinumab, de 21 días<sup>62</sup>.

### ¿Cómo es la interpretación de la prueba de tuberculina?

Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomiendan la interpretación de la prueba de PPD (*Purified Protein Derivative*) como se muestra en la TABLA 2<sup>65</sup>.

### ¿Puede haber empeoramiento de la enfermedad por el uso de medicamentos biológicos?

En escasos reportes se afirma que se puede iniciar o exacerbar la psoriasis por el uso de medicamentos anti-TNF. También, se han descrito reacciones granulomatosas que comprometen los pulmones y que pueden ser indistinguibles de la sarcoidosis y de reacciones de tipo vasculitis de pequeños vasos, principalmente en piel, y, también, de uveítis. Estas situaciones se han denominado reacciones paradójicas<sup>62</sup>.

## Características individuales de los biomoduladores

### Biomoduladores que afectan a las células T patogénicas

**Alefacept.** El alefacept es un medicamento inhibidor del receptor CD2 de los linfocitos T de memoria, obtenido por quimerización recombinante que, al unirse a este receptor, inhibe la activación de los linfocitos T mencionados. *In vitro*, ha demostrado inducción de apoptosis de células T, por lo que puede causar disminución de las mismas hasta niveles patológicos, hecho que debe tomarse en cuenta para su seguimiento<sup>2-6</sup>.

Se indica en psoriasis moderada a grave, con una dosificación en ciclos de 15 mg semanales aplicados por vía intramuscular durante 12 semanas y suspensión mínima

durante 24 semanas, antes de reiniciar un nuevo ciclo de 12 semanas<sup>1,7,8</sup>. Se han encontrado niveles de mejoría PASI 75 en 21% de los pacientes a la semana 14, con un importante mantenimiento del efecto en pacientes que han mejorado y con índices de remisión a largo plazo muy importantes, por lo cual se considera el único biomodulador que produce remisión de la enfermedad<sup>8,9</sup>.

Se ha identificado una disminución importante de linfocitos CD4 durante el uso de este medicamento, por lo que se recomienda obtener niveles basales de los mismos y realizar controles quincenales; se debe suspender el medicamento si se encuentran niveles menores de 250/ $\mu$ l<sup>1,5,6,8</sup>. Está contraindicado en pacientes con infección por VIH.

**Efalizumab.** El efalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante "humanizado", dirigido contra la subunidad CD11a del antígeno asociado con la función linfocítica 1 (LFA-1) que inhibe la adhesión de las células T. Inicialmente, fue aprobado en 2003 para el uso en psoriasis en placas, moderada a grave, sin efecto sobre la artritis psoriásica. No obstante, en febrero de 2009 fue retirado del mercado por reportes de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, presumiblemente asociada con su uso<sup>10</sup>.

### Medicamentos biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral

Debido al mecanismo de acción compartido, existen recomendaciones importantes que se aplican a todos los inhibidores del TNF.

Se debe aplicar una prueba de PPD antes de iniciar el tratamiento, en todos los pacientes. En Estados Unidos, la *Federal Drug Administration* (FDA) aprobó en 2005 una prueba que detecta la producción de interferón y en sangre fresca con heparina de pacientes sensibilizados, ante la exposición a péptidos sintéticos que contienen dos proteínas presentes en *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 Y CPF-10), llamada Quantiferon TB Gold Test. El CDC recomienda su uso en lugar de la prueba de PPD –y no adicional a ella– en las mismas circunstancias en las que esta última se utiliza, aunque algunos autores la recomiendan para confirmar falsos positivos de la PPD<sup>67</sup>.

Si la prueba es positiva, se recomienda iniciar tratamiento antituberculoso: 300 mg diarios de isoniacida durante seis meses; o 600 mg de rifampicina más 300 mg diarios de isoniacida durante tres meses; o sólo 600 mg diarios de rifampicina, por lo menos, durante cuatro meses. Se deben completar al menos dos meses de este tratamiento, antes de empezar el biológico<sup>62</sup>.

Estos medicamentos se encuentran contraindicados en pacientes con esclerosis múltiple o con familiares en primer grado con antecedentes de la enfermedad, en pacientes con falla cardíaca de grado III de la *New York*

CLASIFICACIÓN DE LAS RESPUESTAS AL PPD		
Induración de 5 mm o más se considera positiva en:	Induración mayor a 10 mm se considera positiva en:	Una induración de 15 mm o más se considera positiva:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Personas infectadas por HIV</li> <li>• Contacto reciente con personas infectadas con TBC</li> <li>• Personas con cambios fibróticos en Rx de tórax consistentes con TBC previa</li> <li>• Pacientes con transplante de órganos</li> <li>• Personas inmunosuprimidas por otras razones (consumiendo el equivalente a &gt; 15 mg al día de prednisona por un mes o más, consumiendo anti TNF)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmigrantes recientes (menos de 5 años de llegada de un país con alta prevalencia de TBC)</li> <li>• Usuarios de drogas inyectables</li> <li>• Residentes o empleados en sitios de altas congregaciones</li> <li>• Personal de laboratorios de micobacterias</li> <li>• Personas con condiciones clínicas que los coloquen en riesgo o vacunados con BCG</li> <li>• Niños menores de 4 años de edad</li> <li>• Lactantes niños y adolescentes expuestos a adultos de alto riesgo de TBC</li> </ul>	<p>En cualquier persona, incluyendo personas que no se consideran en riesgo. Sin embargo las pruebas cutáneas deben realizarse en personas que se consideren de alto riesgo.</p>

TABLA 2. Recomendaciones de la CDC para interpretación de la respuesta al PPD

*Heart Association* (NYHA) o con una fracción de eyección menor de 50 % en cualquier grado funcional, y ante lapresencia de pruebas positivas para hepatitis B. En la hepatitis C hay estudios pequeños que sugieren que el uso de etanercept puede ser seguro y no hay estudios sobre otros biomoduladores<sup>1,8,15</sup>. Aunque hasta ahora no se ha demostrado claramente aumento de la incidencia de neoplasias en los pacientes sometidos a tratamientos con estos biomoduladores, persiste la preocupación por una mayor incidencia de linfomas en este grupo de pacientes. Como resultado de los estudios de población, este hecho se ha atribuido a una predisposición de los enfermos a adquirir la enfermedad y no a un efecto directo del fármaco<sup>62</sup>.

**Adalimumab.** El adalimumab es el primer anticuerpo monoclonal totalmente humano contra el TNF, que se une al TNF soluble y al de la membrana, inhibiendo su actividad en los receptores específicos<sup>11</sup>.

Se encuentra aprobado por la FDA para la psoriasis y las artritis psoriásicas moderadas a graves, en dosis subcutáneas de 80 mg la primera semana, 40 mg la semana siguiente y 40 mg quincenales. Se ha informado mejoría de PASI 75, de 71 a 79 % en la semana 16 de tratamiento, con disminución a 68 % en la semana 60<sup>12,13</sup>. Los efectos secundarios reportados son: dolor moderado en el sitio de inyección, infecciones graves durante su uso, aparición de neoplasias malignas, lupus medica-

mentoso, citopenias, esclerosis múltiple, y exacerbación e inducción de falla cardíaca<sup>13,4,22</sup>.

**Etanercept.** El etanercept es una proteína de fusión desarrollada por ingeniería genética compuesta de un dímero formado por la unión de la porción extracelular del receptor 2 del factor de necrosis tumoral (TNFR2) y el dominio Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1). Actúa por inhibición competitiva del TNF en sus células blanco.

Se encuentra indicado en psoriasis y artritis psoriásica moderada a grave en adultos, y es el único hasta la fecha con estudios y aprobación para usarse en niños enfermos de psoriasis, de cuatro años en adelante, en una dosis de 0,8 mg/kg, hasta máximo 50 mg una vez a la semana. Para adultos la dosis es de 50 mg dos veces a la semana por vía subcutánea durante tres meses, seguida de 50 mg una vez a la semana.

Sus resultados en cuanto a obtención del PASI 75 son de 49 % con 50 mg dos veces a la semana y de 34 % con 25 mg dos veces por semana, medidos a la semana 12.<sup>3,62</sup>. A la semana 24, el 54 % de los pacientes obtuvo PASI 75 con una reducción a 25 mg dos veces por semana, siendo el único medicamento inhibidor del TNF con comportamiento ascendente en efectividad.

En cuanto a los efectos secundarios, se han descrito reacciones leves pruriginosas asociadas al sitio de la in-

BIOLÓGICO	EFICACIA CORTO TIEMPO (PASI 75)	EFICACIA LARGO TIEMPO	MEJORÍA POSTRATAMIENTO	SEGURIDAD
Infliximab	80% a la semana 10	60.5% a la semana 50	4.7 meses después de 6 semanas de manejo	Reacciones graves a la infusión incluyendo anafilaxia*
Adalimumab	71-79% a la semana 16	66-74% a la semana 52	Sin datos	*
Etanercept	34% a la semana 12 (25mg 2v/sem) 49% a la semana 12 (50mg 2v/sem)	52% a la semana 96	2,8 a 3,5 meses después de 12 semanas de manejo	Reacciones en sitio de inyección*
Alefacept	20% a la semana 12	Sin datos	7-8,6 meses después de 12 semanas de manejo	Depleción de linfocitos T*
Ustekinumab	67% a la semana 12 (45mg/sem) 72% a la semana 12 (90mg/sem)	Sostenimiento. Respuesta hasta 77 semanas	15 semanas	Similares a Etanercept

\* Todos los inhibidores de TNF pueden provocar reactivación de focos latentes de TBC, inducción o exacerbación de condiciones desmielinizantes y agravamiento de insuficiencia cardíaca.

TABLA 3. Comparación de características de biológicos

yección, infecciones graves (en menor proporción que los otros dos compuestos), neoplasias malignas, casos aislados de lupus medicamentoso sin complicaciones renales, citopenias, esclerosis múltiple, y exacerbación e inicio de falla cardíaca crónica<sup>15-22</sup>.

**Infliximab.** El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de ratón y humano (con menos de 25 de proteína de ratón), que se une a las moléculas de TNF- $\alpha$ , tanto solubles como de membrana. Sus indicaciones son la artritis psoriásica moderada a grave y la psoriasis extensa. Su dosificación es de 5 mg/kg, inicialmente en las semanas 0, 2 y 6, y luego, cada 6 a 8 semanas. Es el que presenta los más altos índices de mejoría en cuanto a PASI 75 medidos a las 12 semanas (80%), pero presenta disminución a 60% a la semana 50.

Con este medicamento se deben tener en cuenta las reacciones secundarias a su infusión que pueden ser graves y son más frecuentes en pacientes que han desarrollado anticuerpos debido al origen quimérico de la molécula<sup>1,9,15</sup>.

## Medicamentos biológicos bloqueadores de las interleucinas 12/23

**Ustekinumab.** El ustekinumab es un anticuerpo humano monoclonal que se une con gran afinidad a la subunidad p40, compartida por las IL-12 y 23, inactivándolas e impidiendo la inducción de la cascada de eventos que estas citocinas normalmente producen.

Su indicación es la psoriasis extensa en la que el metotrexato, la ciclosporina o la PUVA hayan fallado o no puedan administrarse. Se recomienda como biomodulador de segunda elección (después de fallas de algún otro medicamento biológico).

Su dosificación es: en personas de menos de 100 kg, iniciar con 45 mg subcutáneos en las semanas 0 y 4, y luego, cada 12 semanas; y para personas de más de 100 kg, duplicar la dosis. La mejoría con el medicamento en cuanto al PASI 75 se ha mantenido entre rangos de 67 y 75% hasta las 26 semanas y reportan mantenimiento de los efectos hasta 1,5 años. No hay estudios sobre sus efectos a más largo plazo.

Los efectos secundarios reportados para este medicamento son: infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, artralgias, tos y cefalea. Las reacciones locales a la inyección fueron muy escasas y no se observaron casos de infecciones graves, ni reactivación de tuberculosis latente, ni desarrollo de linfoma o de enfermedades desmielinizantes.

En un estudio reciente se evaluó su perfil de efectividad y seguridad comparado con etanercept, y se concluyó que ambos medicamentos eran efectivos y seguros para el manejo a corto plazo de la psoriasis moderada a grave<sup>68</sup>. En todas las series recomiendan más estudios sobre el medicamento<sup>1,5,23-25</sup>.

## Tratamientos de segunda línea

**Azatioprina.** La azatioprina es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP), activo por vía oral y parenteral, con propiedades inmunosupresoras. Químicamente, es un análogo de las purinas endógenas adenina, guanina e hipoxantina.

Se encuentra aprobado para artritis reumatoidea grave y trasplantes renales, y además, para condiciones como pénfigo vulgar, dermatomiositis y lupus eritematoso sistémico<sup>26</sup>.

Existen reportes anecdóticos con resultados variables sobre su administración en enfermedades menos comunes, como granulomatosis de Wegener<sup>27</sup>, pioderma gangrenoso<sup>28</sup>, pitiriasis rubra pilaris<sup>29</sup> y liquen plano<sup>30</sup>. Hasta la fecha no se cuenta con estudios de asignación aleatoria que avalen el uso de la azatioprina en la psoriasis. Algunos reportes han mostrado resultados satisfactorios, con tasas de mejoría superiores al 25%<sup>31,32</sup>.

Los efectos secundarios del medicamento incluyen trastornos hematológicos (leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia), hepatotoxicidad, síntomas gastrointestinales y, rara vez, pancreatitis. El fármaco actúa lentamente y requiere, al menos, 6 a 8 semanas para mostrar sus efectos terapéuticos; en caso de no hacerse evidentes pasado este lapso, se recomienda su retiro. La dosis usual oscila entre 1 y 3 mg/kg diarios<sup>32</sup>.

**Ésteres de ácido fumárico.** En 1959, el químico alemán Schweckendiek postuló que la psoriasis, enfermedad que él mismo padecía, era causada por una alteración del ciclo del ácido cítrico y que una adición externa de ácido fumárico podría revertirla. Schweckendiek intentó probar su hipótesis ingiriendo ésteres de ácido fumárico, ya que el ácido fumárico en su forma libre es muy irritante, y comprobó que su psoriasis mejoraba<sup>33</sup>.

Los ésteres de ácido fumárico son compuestos ampliamente utilizados en Europa y no se encuentran aprobados para la psoriasis en los Estados Unidos. Se ha postulado que sus propiedades farmacológicas se re-

lacionan con un cambio en el perfil de las citocinas de un fenotipo TH1 a uno TH2. Existen varios estudios que informan resultados satisfactorios con el Fumaderm<sup>TM</sup>, que es el principal fármaco con prescripción oral para el tratamiento de la psoriasis entre leve y moderada en Alemania y varios países europeos, durante 12 a 16 semanas, a una dosis escalonada de hasta 6 píldoras al día<sup>34,35</sup>.

Los efectos secundarios más comunes de los fumaratos son gastrointestinales (epigastralgia, náuseas, vómito) y pueden aparecer hasta en dos terceras partes de los pacientes<sup>36</sup>.

**Hidroxiurea.** También conocida como hidroxycarbamida, es un fármaco citotóxico empleado en leucemia mieloide crónica, cáncer de cuello uterino y otras neoplasias malignas y alteraciones mieloproliferativas. Algunos estudios avalan su administración no solo en la psoriasis en placas, sino también, en eritrodermia y psoriasis pustulosa<sup>37,38</sup>.

Los principales efectos secundarios de la hidroxiurea se relacionan con toxicidad medular, la cual se manifiesta como leucopenia, anemia, trombocitopenia y, menos comúnmente, pancitopenia<sup>37</sup>; sin embargo, se ha encontrado que tales condiciones son de rara presentación con las dosis usuales para tratar la psoriasis (1 a 1,5 g) y, además, son reversibles. También, es una alternativa atractiva para reemplazar el metotrexato en caso de cirrosis hepática<sup>38</sup>.

Infortunadamente, es difícil predecir el efecto del medicamento en el curso natural de la enfermedad. Algunos autores han observado períodos prolongados de remisión y otros no<sup>39,40</sup>.

**Micofenolato de mofetilo.** El micofenolato de mofetilo, es un fármaco inmunosupresor aprobado en Estados Unidos para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes con trasplante. Es el profármaco del ácido micofenólico, el cual originalmente se usó en la década de los 70 para el tratamiento de la psoriasis pero se asoció con serios efectos secundarios gastrointestinales e infecciosos<sup>41</sup>.

El micofenolato de mofetilo inhibe la dehidrogenasa del inosín-monofosfato, una enzima responsable del metabolismo de las purinas. Dado que los linfocitos T y B usan esta ruta metabólica, su inhibición causa supresión de la proliferación linfocítica y disminución en la formación de autoanticuerpos. Debido a la inhibición selectiva que hace, afecta menos líneas celulares que otros fármacos (como la azatioprina) y es menos mutagénico<sup>42</sup>.

Algunos estudios han demostrado reducciones significativas en el PASI (40 a 70 %) luego de un período de tratamiento promedio de 12 semanas<sup>43,44</sup>.

El esquema terapéutico debe iniciarse con aumentos graduales de las dosis (cada 2 a 4 semanas) para disminuir los efectos gastrointestinales. La dosis recomendada

es de 35 a 45 mg/kg diarios, administrados cada 12 horas con los alimentos. Se encuentra disponible en cápsulas de 500 mg. Recientemente, se dispone de otra forma del medicamento (micofenolato de sodio) en cápsulas de 360 mg, que ofrece un mejor perfil en cuanto a la disminución de los efectos secundarios se refiere<sup>45</sup>.

**Leflunomida.** La leflunomida es un derivado isoxazol, inhibidor selectivo y reversible de la deshidrogenasa de dihidroorotato (DHODH), enzima clave en la síntesis *de novo* de las piridinas, lo que bloquea el ciclo celular de los linfocitos T autoinmunitarios activados y detiene la proliferación linfocítica. Es un medicamento utilizado principalmente como modificador de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoidea.

Se absorbe rápidamente en el tubo digestivo, se metaboliza en el hígado, se une de manera importante a las proteínas plasmáticas, y se elimina por heces y orina. Tiene una vida media entre 15 y 18 días<sup>46,47</sup>. En algunos estudios que han incluido pacientes con psoriasis y artritis psoriásica tratados con 20 mg diarios durante 24 semanas, se han encontrado tasas de mejoría satisfactoria para las dos condiciones<sup>48</sup>.

Los efectos secundarios más comunes son gastrointestinales (diarrea, náuseas, epigastralgia), elevación de enzimas hepáticas, cefalea y aumento en el riesgo de infecciones, además de teratogenicidad<sup>48,49</sup>.

**Sulfasalazina.** Es un medicamento desarrollado en los años 30 para tratar la artritis reumatoidea. En los ensayos clínicos posteriores, los pacientes con artritis que también padecían enfermedad intestinal inflamatoria mostraron una mejoría sintomática importante. Ello llevó a su utilización como principal medicamento en el tratamiento de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn (ambas enfermedades autoinmunitarias).

En cuanto a su aplicación en la psoriasis, únicamente se cuenta con un estudio doble ciego, controlado y de asignación aleatoria, que incluyó 50 pacientes con psoriasis moderada a grave. Luego de 8 semanas de tratamiento a dosis de 2 gramos al día, 26% de los pacientes que estaban recibiendo el medicamento abandonaron el estudio debido a efectos gastrointestinales adversos y erupción cutánea secundaria. De los restantes, 82% presentó mejoría de hasta 82%. En el grupo con placebo únicamente un paciente mejoró de forma moderada<sup>50</sup>.

Los efectos secundarios generalmente no son graves, pero pueden presentarse hasta en 60% de los casos; incluyen intolerancia gastrointestinal, cefalea, artralgiyas y oligospermia reversible<sup>51</sup>. Algunos efectos secundarios muy poco comunes pero graves, incluyen leucopenia y agranulocitosis.

**Tacrolimus.** El tacrolimus es un medicamento macrólido inmunosupresor obtenido por fermentación de

*Streptomyces tsukubaensis*, encontrado en Japón. Ha sido estudiado en pacientes con trasplante de corazón, pulmón, hígado, riñón, páncreas, intestino delgado y médula ósea, y es muy efectivo en la prevención del rechazo resistente a corticoides y ciclosporina. En este sentido, el tacrolimus es de 10 a 100 veces más potente que la ciclosporina<sup>52</sup>. Su mecanismo de acción se basa en la inducción de inmunosupresión, al inhibir la primera fase de la activación de las células T. En esta primera fase, se activa la transcripción de ciertos factores, como las interleucinas 2, 3 y 4, el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos y de interferón gamma.

A pesar de que su aplicación tópica se encuentra aprobada en la dermatitis atópica, se ha usado con resultados satisfactorios en la psoriasis intertriginosa<sup>53,54</sup>. La administración oral de tacrolimus en la psoriasis es muy poco común. En un estudio de asignación aleatoria, controlado y doble ciego, se incluyeron 50 pacientes con psoriasis moderada a grave, que recibieron dosis diarias de 0,05 a 0,15 mg/kg y en quienes se obtuvo una reducción significativa del PASI, de hasta 83%<sup>55</sup>.

Los efectos adversos más comunes –principalmente, en casos de trasplante– incluyen hipertensión arterial, diabetes mellitus, nefrotoxicidad, diarrea, náuseas, estreñimiento y dolor abdominal.

**Tioguanina.** Es un medicamento antineoplásico análogo de la guanina y de la adenina, dos de las bases utilizadas por las células para la síntesis del ADN. Se ha usado con éxito en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, la leucemia mielogénica aguda y la enfermedad intestinal inflamatoria<sup>56</sup>. Se ha postulado entre sus efectos disminución en el número de linfocitos circulantes<sup>57</sup>.

No se cuenta con estudios de asignación aleatoria, pero existen algunos reportes que avalan el uso de la 6-tioguanina en la psoriasis, identificándose tasas de remisión de hasta 78%<sup>58,59</sup>. La duración del tratamiento es variable y un esquema terapéutico razonable es la dosificación por pulsos, a razón de 120 mg dos veces por semana, hasta 160 mg tres veces por semana<sup>60</sup>. Los efectos secundarios más comunes del medicamento son mielosupresión, elevación de las transaminasas séricas, dolor abdominal y anorexia.

## Conclusión

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, crónica con múltiples factores patogénicos. En la actualidad, se cuenta con un importante arsenal terapéutico que debe utilizarse de forma individualizada y escalonada, teniendo en cuenta las indicaciones y las contraindicaciones específicas de cada medicamento. El biológico es un tratamiento diferencial y eficaz, que mejora sustancialmente la calidad de vida de los pacientes y con potencial para tratar la psoriasis a largo plazo.



## Referencias

1. Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, Gladman D, Gordon KB, Hsu S, *et al.* From the medical board of the National Psoriasis Foundation: Monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:94-105.
2. Griffiths C, Jackson K, McHugh N, McKenna K, Reynolds N, Ormerod A. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J of Dermatol.* 2009;161:987-1019.
3. Jensen P, Skov L, Zachariae C. Systemic combination treatment for psoriasis: A review. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:341-9.
4. Centers for Disease control and Prevention. TB elimination, tuberculin testing. [Facts sheets]. April 2010 [last revision, June 1 2010]. Fecha de consulta: ; 20 de agosto de 2010. Disponible en: <http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.htm>.
5. Gordon KB, Vaishnav AK, O'Gorman J, Haney J, Menter A. Treatment of psoriasis with alefacept: Correlation of clinical improvement with reductions of memory T-cell counts. *Arch Dermatol.* 2003;139:1563-70.
6. Krueger GG, Ellis CN. Alefacept therapy produces remission for patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003;148:784-8.
7. 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.
8. Chamian F, Lin SL, Lee E, Kikuchi T, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, *et al.* Alefacept (anti-CD2) causes a selective reduction in circulating effector memory T cell (Tem) and relative preservation of central memory T cells (Tcm) in psoriasis. *J Transl Med.* 2007;5:27.
9. Scheinfeld N. Alefacept: A safety profile. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4:975-85.
10. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:826-50.
11. Krueger GG. Clinical response to alefacept: results of a phase 3 study of intravenous administration of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:17-24.
12. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Boada A. A new era in the management of psoriasis? The biologics: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:81-7.
13. Langley RG, Gordon KB. Duration of remission of biologic agents for chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2007;6:1205-12.
14. Food and Drug Administration (FDA). FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Raptiva (efalizumab), Feb. 2009. Fecha de consulta: 19 de agosto 19 de 2010. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/Med-Watch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedical-Products/ucm149675.htm>.
15. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A; Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54(RR-15):49-55. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54:1288.
16. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, *et al.* British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009;161:987-1019.
17. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, *et al.* 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.
18. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, *et al.* Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab *Vs.* methotrexate *Vs.* placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158:558-66.
19. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:106-15.
20. 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.
21. Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatolog Treat.* 2004;15:280-94.
22. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, *et al.* British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009;161:987-1019.
23. O'Neill JL, Kalb RE. Ustekinumab in the therapy of chronic plaque psoriasis. *Biologics.* 2009;3:159-68.
24. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12 - 23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;371:1665-74.
25. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12 - 23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008;371:1675-84.
26. Anstey AV, Wakelin S, Reynolds NJ. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. *Br J Dermatol.* 2004;151:1123-32.
27. Wisehart JM. Wegener's granulomatosis -controlled by azathioprine and corticosteroids. *Br J Dermatol.* 1975;92:461-7.
28. Chow RK, Ho VC. Treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:1047-60.

29. Hunter GA, Forbes IJ. Treatment of pityriasis rubra pilaris with azathioprine. *Br J Dermatol.* 1972;87:42-5.
30. Lear JT, English JSC. Erosive and generalized lichen planus responsive to azathioprine. *Clin Exp Dermatol.* 1996;21:56-7.
31. Du Vivier A, Munro DD, Verbov J. Treatment of psoriasis with azathioprine. *Br Med J.* 1974;1:49-51.
32. Greaves MW, Dawber R. Azathioprine in psoriasis. *Br Med J.* 1970;2:237-8.
33. Schweckendiek W. Heilung von psoriasis vulgaris. *Med Monatsschr.* 1959;13:103-4.
34. Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, Hoffmann K, Frosch PJ, Ruppert P, *et al.* Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives: Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:S977-81.
35. Peeters AJ, Dijkmans BA, van der Schroeff JG. Fumaric acid therapy for psoriatic arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol.* 1992;31:502-4.
36. Mrowietz U, Asadullah K. Dimethyl fumarate for psoriasis: More than a dietary curiosity. *Trends Mol Med.* 2005;11:43-8.7c
37. Ranjan N, Sharma NL, Shanker V, Mahajan VK, Tegta GR. Methotrexate *versus* hydroxycarbamide (hydroxyurea) as a weekly dose to treat moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: A comparative study. *J Dermatolog Treat.* 2007;18:295-300.
38. Sharma VK, Dutta B, Ramam M. Hydroxyurea as an alternative therapy for psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2004;70:13-7.
39. Layton AM, Sheehan-Dare RA, Goodfield MJD, Cotterill JA. Hydroxyurea in the management of therapy resistant psoriasis. *Br J Dermatol.* 1989;121:647-53.
40. McDonald CJ. Uses of systemic chemotherapeutic agents in psoriasis. *Pharmacol Ther.* 1981;14:1-24.
41. Marinari R, Fleischmajer R, Schragger AH, Rosenthal AL. Mycophenolic acid in the treatment of psoriasis: Long-term administration. *Arch Dermatol.* 1977;113:930-2.
42. Orvis AK, Wesson ST, Breza TS, Church AA, Mitchell CL, Watkins SW. Mycophenolate mofetil in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:183-99.
43. Zhou Y, Rosenthal D, Dutz J, Ho V. Mycophenolate mofetil (CellCept) for psoriasis: A two-center, prospective, open-label clinical trial. *J Cutan Med Surg.* 2003;7:193-7.
44. Geilen CC, Arnold M, Orfanos CE. Mycophenolate mofetil as a systemic antipsoriatic agent: Positive experience in 11 patients. *Br J Dermatol.* 2001;144:583-6.
45. Bressan AL, Silva RS, Fontenelle E, Gripp AC. Immunosuppressive agents in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2010;85:9-22.
46. Genovese MC, Davis JS 4th. Current management of rheumatoid arthritis. *Hosp Pract.* 2001;36:21-6, 29-30, 35.
47. Monteagudo I, López FJ, González CM, Carreño L. Leflunomide: A new treatment for an old disease. *Rev Clin Esp.* 2000;200:114-8.
48. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, *et al.* Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1939-50.
49. Prakash A, Jarvis B. Leflunomide: A review of its use in active rheumatoid arthritis. *Drugs.* 1999;58:1137-64, 1190-9.
50. Gupta AK, Ellis CN, Siegel MT, Duell EA, Griffiths CE, Hamilton TA, *et al.* Sulfasalazine improves psoriasis: A double-blind analysis. *Arch Dermatol.* 1990;126:487-93.
51. Watkinson G. Sulphasalazine: A review of 40 years' experience. *Drugs.* 1986;32(Suppl.):1-11.
52. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokin.* 2004;10:623-54.
53. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman SR, Hartle JE, Henning A. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:723-30.
54. Yan J, Chen SL, Wang XL, Zhou W, Wang FS. Meta-analysis of tacrolimus ointment for atopic dermatitis in pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:117-20.
55. Bos JD, Witkamp L, Zonnevald IM, Ruzicka T, Szarmach H, Szczerkowska-Dobosz A. Systemic tacrolimus (FK 506) is effective for the treatment of psoriasis in a double-blind, placebo-controlled study: The European FK 506 multicenter psoriasis study group. *Arch Dermatol.* 1996;132:419-23.
56. Qasim A, McDonald S, Sebastian S, McLoughlin R, Buckley M, O'Connor H, *et al.* Efficacy and safety of 6-thioguanine in the management of inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2007;42:194-9.
57. Molin L, Thomsen K. Thioguanine treatment in psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh).* 1987;67:85-8.
58. Zackheim HS, Maibach HI. Treatment of psoriasis with 6-thioguanine. *Australas J Dermatol.* 1988;29:163-7.
59. Zackheim HS, Glogau RG, Fisher DA, Maibach HI. 6-Thioguanine treatment of psoriasis: Experience in 81 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:452-8.
60. Silvis NG, Levine N. Pulse dosing of thioguanine in recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol.* 1999;135:433-7.