

Agentes biológicos en psoriasis

Dr. Julio Magliano

Médico Dermatólogo. Asistente de la Cátedra de Dermatología Médico – Quirúrgica. Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” – Universidad de la República Montevideo – Uruguay.



Resumen: La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica y recidivante que afecta al 2% de la población mundial. Existen diversos tratamientos sistémicos aprobados para su uso en la psoriasis, que pueden ser empleados solos, en combinación con tratamientos tópicos o combinados entre sí.

Desde hace pocos años es posible el tratamiento de la psoriasis con moléculas generadas por biología molecular mediante tecnología de ADN recombinante, cuyo objetivo es bloquear etapas específicas del proceso de activación inmunológica.

En el presente artículo se analizan las características y usos de Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Efalizumab, Alefacept y Ustekinumab.

Palabras Clave: Psoriasis, terapia biológica, tratamiento, biología molecular.

Abstract: Psoriasis is a chronic, relapsing inflammatory disease that affects 2% of the world population. There are various systemic therapies approved for use in psoriasis, which may be used alone, in combination with topical treatments or in combination.

Since a few years it is possible the treatment of psoriasis with agents generated by molecular biology using recombinant DNA technology, which aims to block specific stages of immune activation.

In this paper we analyze the characters and settings uses Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Efalizumab, Alefacept and Ustekinumab.

Keywords: Psoriasis, biological therapy, treatment, molecular biology.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica y recidivante que afecta al 2% de la población mundial.⁽¹⁾ En los últimos años ha cambiado el concepto de la enfermedad debido a su asociación con una serie de comorbilidades que tienen un gran impacto sobre la morbimortalidad en las formas graves de la enfermedad.

Es considerada un trastorno inmune mediado que implica la activación de células T y la producción de citoquinas.⁽²⁾

Para definir la gravedad de la enfermedad en la práctica clínica dermatológica se utiliza normalmente el porcentaje de superficie corporal afectada (BSA) (considerando la palma de la mano como un 1% de dicha superficie) o el *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI).^(3,4,5,6) La afectación cutánea objetivable es en muchos casos insuficiente como criterio de gravedad desde el punto de vista de las necesidades del paciente, y en la actualidad existe consenso en establecer una definición operativa de psoriasis moderada/grave, como la que presentan los pacientes que son candidatos a tratamiento sistémico.⁽⁷⁾

Existen diversos tratamientos sistémicos aprobados para su uso en la psoriasis, que incluyen la fototerapia (radiación ultravioleta A [UVA], radiación ultravioleta B [UVB] o UVB de banda estrecha), fotoquimioterapia (psoralenos más radiación UVA [PUVA]), agentes sistémicos clásicos (ciclosporina, metotrexato y acitretin) y agentes biológicos.

Estos pueden ser empleados solos, en combinación con tratamientos tópicos o combinados entre sí.⁽⁸⁾ Desde hace pocos años es posible el tratamiento de la psoriasis con moléculas generadas por biología molecular mediante tecnología de ADN recombinante.

La caracterización de la inmuno-fisiopatología de la psoriasis mostró que las citoquinas, en particular el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina-12 (IL-12) y la interleucina-23 (IL-23) representan dianas terapéuticas.⁽²⁾

Dado que los agentes biológicos se introdujeron para los pacientes con psoriasis de moderada a severa, ensayos aleatorios controlados han demostrado beneficios sustanciales de estos tratamientos, tanto en términos de afectación clínica de la piel y en términos de calidad relacionada con la salud de la vida.⁽⁹⁾

Patogenia de la psoriasis

La psoriasis es una enfermedad con susceptibilidad genética. Múltiples estudios han implicado a varios alelos de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase I en la susceptibilidad a la psoriasis. La principal susceptibilidad

es con el HLA-C * 0602 (PSORS1), que está presente en 60% de la mayoría de las series. Un grupo de alelos HLA-B, incluyendo HLA-B57, HLA-B37 y HLA-B13 también están asociados.⁽¹⁰⁾

Aunque la etiología y patogenia de la psoriasis no son del todo conocidas, existen evidencias que indican que es una enfermedad autoinmune mediada por linfocitos T.⁽⁴⁾

Esto es así ya que los fármacos efectivos para la psoriasis suprimen la respuesta de los linfocitos T y de las células presentadoras de antígenos (CPA) como las células de Langerhans, macrófagos y células dendríticas. La ciclosporina por ejemplo, inhibe selectivamente la secreción de citoquinas por los linfocitos T.

Las CPA con el antígeno unido al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) migran a los ganglios linfáticos regionales interactuando con los linfocitos T virgen. Allí se forman los linfocitos efectores. Estos linfocitos activados son los responsables de la secreción de citoquinas, con los correspondientes cambios vasculares y epidérmicos de las lesiones de psoriasis.^(11,12)

Estos elementos sugieren que esta es una enfermedad antígeno dependiente. Las CPA tienen la capacidad de reconocer sustancias extrañas al organismo, porque expresan en su superficie el CMH de clase II.

En los pacientes con psoriasis se demostró un alto nivel de IL-2 e INF- γ , citoquinas secretadas por las células de Langerhans como respuesta a la inducción de los linfocitos T.

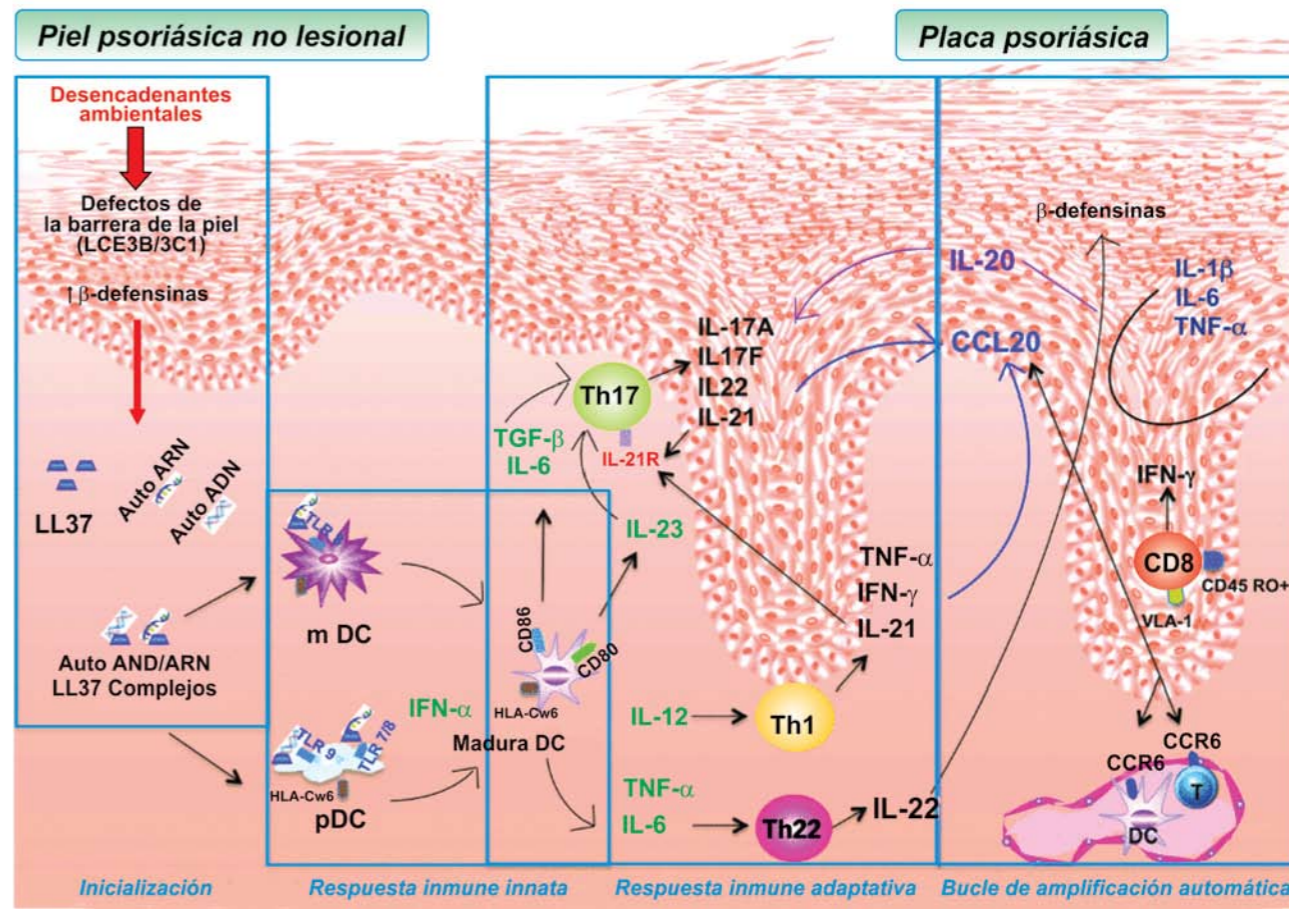
El INF- γ estimula la proliferación de los queratinocitos, aspecto esencial en la patogenia de la psoriasis.⁽¹³⁾

En la dermis de los pacientes con lesiones de psoriasis hay un marcado número de células dendríticas mieloides (CD11c+), estas migran a la piel en respuesta de señales quimiotácticas y sintetizan altos niveles de citoquinas proinflamatorias (por ejemplo IL-12 e IL-23).⁽¹⁴⁾

Los linfocitos Th1 son los que predominan en las lesiones y liberan citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucinas (IL) 6 y 8, interferón γ y el factor estimulador de colonia granulocitomaqurocito (GM-CSF).

El TNF- α , a su vez, estimula la síntesis de numerosas citoquinas proinflamatorias, incluyendo IL-6, IL-8 y GM-CSF; favorece la activación de los linfocitos T, por parte de las células de Langerhans; induce la síntesis de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1) en las células endoteliales y en queratinocitos, lo cual favorece la llegada de células inflamatorias a la piel; promueve la proliferación de queratinocitos y estimula al queratinocito

Figura 1. Esquema de algunos de los factores implicados en la patogenia de la psoriasis¹⁴



PSORIASIS en PLACAS, desafío terapéutico

por las dificultades en controlar los importantes mecanismos inflamatorios e inmunológicos que participan en esta alteración de la queratinización, por la resistencia que la cohesión de los corneocitos hiperparaqueratósicos ofrece a la permeación intralesional de los fármacos tópicos y por la no siempre adecuada adherencia del paciente a los tratamientos, son opciones válidas:

ALPOCORT gel

(diflorasona diacetato 0.05%,
retinol palmitato 500.000 U.I.%,
dexpanthenol 2%)



Corticoide difluorado y diesterificado, indicado en las severas dermatosis que requieren alta - muy alta potencia antiinflamatoria e inmunosupresora, capaz de inhibir la reacción inmunológica mediada por células citotóxicas ya que la psoriasis, es considerada un paradigma dentro de las enfermedades mediadas por linfocitos T, y también la reacción inflamatoria, la que presenta entre otras alteraciones, una significativa infiltración de neutrófilos y macrófagos.

Asociación con dos antiinflamatorios -retinol y dexpanthenol-, que a la concentración biodisponible de la formulación, actúan como ahorradores de corticoides.

El vehículo gel es de naturaleza hidrofílica, emoliente, con el objetivo de ayudar a contrarrestar el "efecto escudo" de las placas psoriásicas a la permeación intralesional, y por lo tanto disminuir la errática terapéutica de las terapias tópicas antipsoriásicas.

La potencia de este corticoide determina, que el tratamiento debe seguir las instrucciones médicas, en el número de aplicaciones diarias y en tiempo de terapia, con el objetivo de minimizar riesgos iatrogénicos sistémicos.

PRESENTACIÓN:
pomos conteniendo 10, 15, 30 y 60 g.

LUBREMOL crema

(vitamina A 500.000 U.I.%, dexpanthenol 2%)



Medicamento humectante, emoliente de acción farmacológica dual:

Acción en los estratos superficiales de la lesión psoriásica, por el aporte de humectantes, lípidos similares a los sebáceos, e intracutáneos, emulsionados en un medio acuoso a pH moderadamente ácido, todo lo cual determina la mejoría de la xerosis y la permeación intralesional de los fármacos.

Acción en los estratos profundos de la lesión psoriásica, por principios activos y excipientes biodisponibles, que actúan sobre la transcripción genética y subsiguiente síntesis de las proteínas que regulan la proliferación y diferenciación del queratinocito; sobre los factores nucleares proinflamatorios, AP1, NF-IL6, NFκB, produciendo la regulación negativa del gen dependiente de cada uno de estos factores nucleares; por estabilización de la membrana de los queratinocitos y células proinflamatorias infiltradas; y como coadyuvante en la restauración de la barrera epicutánea.

Recomendado usar por lo menos una vez al día, después del baño de ducha o preferentemente de inmersión, según extensión de áreas corporales, con agua templada, según mejor tolerancia.

PRESENTACIÓN:
pomos conteniendo 40 y 100 g

SEGUCORT crema

(desónida 0.05%)



Corticoide tópico no halogenado (no fluorado, ni clorado), con bien demostrada eficacia clínica; buena tolerabilidad por escasos efectos secundarios en el lugar de aplicación; y buena tolerancia, por mínimos riesgos sistémicos.

La eficacia clínica es el resultado de la acetonzación de la prednisolona, corticoide no halogenado derivado de la hidrocortisona, y de la optimización biofarmacéutica del vehículo, lo que aumenta la potencia antiinflamatoria de este corticoide no halogenado, que a la concentración del 0.05%, muestra mejor performance terapéutica que la clásica concentración de desónida al 0.1%.

La seguridad de uso, tanto tópica como sistémica, no se ve perjudicada por la optimización farmacológica de la molécula, ni por el diseño biofarmacéutico del vehículo, por lo que este corticoide tópico no halogenado, a la concentración del 0.05%, es de elección en psoriasis en áreas de piel delgada, la de los niños, pliegues cutáneos, en la región anogenital, balanoprepucial y en las terapias de mantenimiento, especialmente en extensas superficies corporales, en sustitución de muchos de los corticoides halogenados, sean estos fluorados y/o clorados.

PRESENTACIÓN:
pomos conteniendo 15, 30 y 60 g.



Laboratorio Dermo Farmacéutico, NALTISUR S.A. - Dirección Técnica: Dr. Q.F. Cosme de los Santos-Carvallido

Monte Caseros 3091, CP 11600, TEL: (+598) 2487 1239; (+598) 2480 6238; FAX: (+598) 2480 3890 - dermico@adinet.com.uy - www.dermicofarmacéutico.com

psoriático a producir factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) con la consiguiente angiogénesis.⁽⁴⁾

Además de los linfocitos Th1, se han identificado un subconjunto de linfocitos que secretan IL-17 (Th-17) jugando un papel central en la psoriasis.

La presencia del factor de crecimiento transformante-β 1 (TGF-β 1) y de citoquinas proinflamatorias son factores clave en la diferenciación en los Th17.

Las bajas concentraciones de TGF-β 1 en presencia de citoquinas proinflamatorias, tales como IL-1, IL-6, IL-21 e IL-23, promueven la expresión del receptor de la IL-23 y favorece la diferenciación de los linfocitos Th17, mientras que los altos niveles de TGF-β 1 y la ausencia de citoquinas proinflamatorias inhiben la diferenciación Th17, cambiando la balanza hacia el desarrollo de las células T reguladoras.

Los linfocitos Th17 promueven la producción de IL-6, IL-8, GM-CSF e ICAM-1 en los queratinocitos. (Ver Figura 1)^(15, 16, 17)

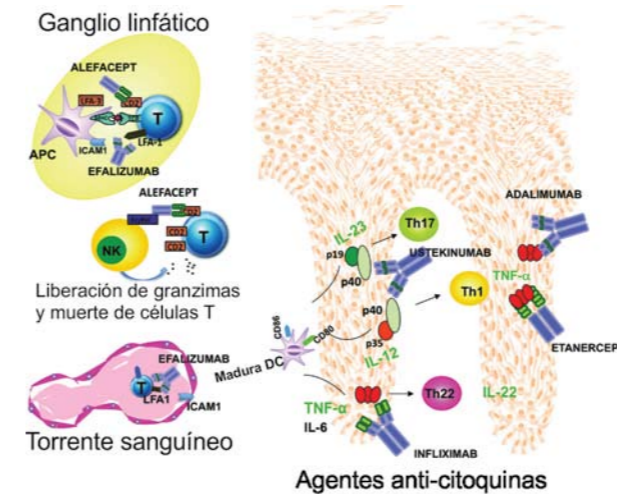
Agentes biológicos

Los agentes biológicos han sido definidos por la FDA como "cualquier virus, suero terapéutico, antitoxina, vacuna, sangre y sus derivados, producto alergénico o autólogo aplicable a la prevención, tratamiento o curación de enfermedades humanas".⁽¹⁸⁾

La diferencia entre los agentes biológicos y las drogas convencionales es que provienen de un organismo vivo - humano, animal, vegetal o microorganismo - en tanto que los fármacos tradicionales se sintetizan químicamente.⁽¹⁸⁾

Los agentes biológicos están formados por proteínas farmacológicamente activas, obtenidas por técnicas de recombinación de ADN. Estas proteínas tienen como

Figura 2. Diferentes mecanismos de acción de los fármacos biológicos empleados en psoriasis¹⁴



Estrategias de focalización de las células T

objetivo bloquear etapas específicas del proceso de activación inmunológica (Ver Figura 2).

Las moléculas generadas por biología molecular para el tratamiento de enfermedades de origen inmunitario se pueden clasificar en anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión y citoquinas.

Los anticuerpos monoclonales son anticuerpos que se unen a proteínas localizadas en la superficie celular. Pueden ser quiméricos, humanizados y humanos. Los humanos son 100% de origen humano; los quiméricos están constituidos por una fracción constante de origen humano (Fc) y una fracción variable (Fab) de origen murino, y los anticuerpos humanizados presentan una fracción constante de origen humano y una fracción variable mixta (humana y murina). Las proteínas de fusión son moléculas que están constituidas por la unión de secciones de diferentes proteínas. Las proteínas de fusión empleadas en la psoriasis están formadas por un receptor de una proteína humana unida a la fracción constante de una inmunoglobulina (Ver Figura 3). Para constatar su origen reciben diferentes nombres que terminan en *ximab* si son anticuerpos quiméricos, *zumab* si son anticuerpos humanizados, *unab* si son anticuerpos humanos o *cept* si son proteínas de fusión.⁽¹⁸⁾

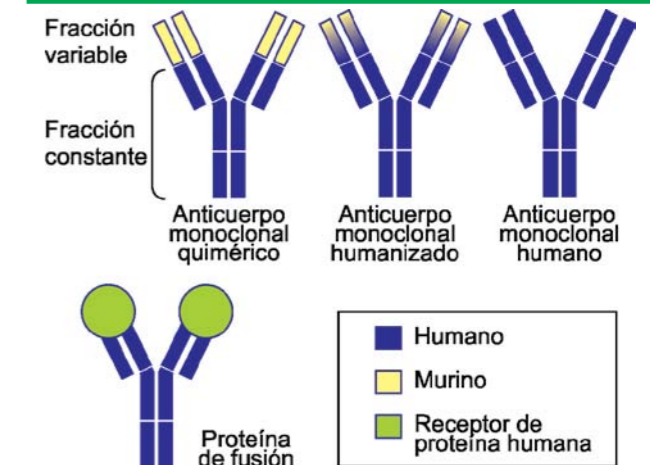
Los tratamientos biológicos son moléculas que actúan inhibiendo de forma selectiva la activación y maduración de las CPA, la activación y proliferación de los linfocitos T, su migración a la piel y su función efectora o reactivación y secreción de citoquinas, evitando una inmunosupresión global.

Aunque pertenecen todos a un mismo grupo, se diferencian en su mecanismo de acción, vía de administración, eficacia, seguridad y tolerancia.

Etanercept

El etanercept es una proteína de fusión dimérica, constituido por dos partes, el receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) y otra el fragmento Fc de la Inmunoglobulina (IgG1) humana.^(19, 20)

Figura 3. Categoría de los agentes biológicos⁴



El mecanismo de acción del etanercept en la psoriasis es en gran medida la neutralización soluble del TNF- α que conduce a una modulación de la respuesta inmune durante el tratamiento.⁽²⁰⁾ Se administra por vía subcutánea y la dosis recomendada es de 25 mg dos veces a la semana, pero pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante 12 semanas seguidas, si es necesario.⁽⁴⁾

El tratamiento con etanercept es generalmente continuo hasta que se logra la remisión de la psoriasis, hasta 24 semanas. La repetición del tratamiento, por lo general, permite a los pacientes recuperar la eficacia obtenida previamente con el primer ciclo de tratamiento. La terapia continua más allá de 24 semanas se ha introducido más recientemente como un enfoque alternativo para el manejo de la psoriasis en la edad adulta, en casos seleccionados.^(21,22)

Debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o predisposición a infecciones (por ejemplo, diabetes mal controlada), en riesgo de tuberculosis; con antecedentes de neoplasias; trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central; antecedentes de anomalías hematológicas o insuficiencia cardíaca congestiva.⁽²³⁾

Infliximab

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico formado por la unión de la región constante de la inmunoglobulina humana y la región variable de origen murino específica para TNF- α . Infliximab neutraliza la actividad del TNF- α . Se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la transmembrana. Provoca además la lisis celular mediada por complemento de las células que sintetizan TNF- α . Se administra intravenoso y la dosis para la psoriasis es de 5 mg/kg de peso.⁽²⁴⁾ El tratamiento con infliximab debe administrarse bajo supervisión y control médico. Tras administrarse es necesario un período de observación de 2 h debido a las reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe tenerse preparado un equipo de emergencia que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticoides y ventilación artificial. Para prevenir el riesgo de reacción relacionado con la perfusión puede administrarse, antes de la infusión, un antihistamínico, un corticoide y puede disminuirse la velocidad de perfusión.

Se indican tres dosis en las semanas 0, 2, 6 y, posteriormente, se mantiene el tratamiento cada 8 semanas para evitar la pérdida de respuesta observada en los pacientes que recibían tratamiento intermitente con infliximab.⁽²⁵⁾

Antes de iniciar el tratamiento con infliximab es imprescindible evaluar en todos los pacientes la existencia de una infección tuberculosa activa o latente. La evaluación debe incluir una historia clínica detallada con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto con la enfermedad y terapia inmunosupresora previa o actual. Se debe realizar un radiografía de tórax y una prueba de tuberculina intradérmica inoculada en la cara anterior del antebrazo (Mantoux) previa al tratamiento.⁽²⁶⁾

Infliximab es un tratamiento eficaz para la psoriasis; la tasa de respuesta al tratamiento es muy alta (similar a la

de ciclosporina) y el inicio de respuesta es rápido (a las 2-4 semanas).⁽²⁷⁾ Asimismo, diferentes estudios han demostrado remisiones prolongadas de hasta 6 meses o más. Entre sus inconvenientes hay que destacar que tiene que ser administrado por vía intravenosa y bajo control médico y que debe vigilarse estrechamente la aparición de infecciones.⁽²⁸⁾

Adalimumab

Es el primer anticuerpo IgG1 anti-TNF de naturaleza totalmente humana, producido en células CHO (células de ovario de hámster) genéticamente modificadas. El mecanismo de acción y las propiedades de unión de adalimumab son similares a las de infliximab; cada molécula de adalimumab se puede unir hasta dos trimeros de TNF, y un solo trimero de TNF puede unirse hasta tres moléculas de adalimumab.⁽²⁹⁾

Adalimumab está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoidea (asociado o no a metotrexato), artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que no hayan respondido, que tengan contraindicaciones o que sean intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA.⁽³⁰⁾

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes adultos con psoriasis moderada a grave es inicialmente de 80 mg en la semana 0 seguida de 40 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial.⁽³¹⁾ La administración se lleva a cabo por el propio paciente. La continuación de la terapia tras 16 semanas debe reconsiderarse cuidadosamente en sujetos que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

⁽³²⁾ Adalimumab está contraindicado en pacientes con una historia de hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes, con tuberculosis u otras infecciones graves como sepsis, abscesos e infecciones oportunistas y en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave.⁽³⁰⁾ Antes de iniciar el tratamiento con adalimumab debe excluirse la presencia de enfermedades desmielinizantes y antecedentes de neoplasia. Se debe evaluar la posibilidad de infección en el paciente antes, durante y después del tratamiento con adalimumab. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva (latente) debe iniciarse quimioprofilaxis antes del inicio del tratamiento con adalimumab. No se recomienda el tratamiento en mujeres embarazadas (FDA categoría B) ni durante la lactancia.

El perfil de seguridad de adalimumab es similar al de los demás antagonistas del TNF. En los ensayos clínicos controlados, el 14% de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección (eritema y/o prurito, dolor o tumefacción) frente al 8% de los que recibieron placebo o comparador activo.⁽³³⁾

Aunque en general la respuesta al tratamiento se mantiene a largo plazo, en un pequeño porcentaje de pacientes (5%) sometidos a tratamiento continuo durante un año se produce una pérdida de respuesta; se desconoce el posible

efecto de un aumento en la frecuencia de administración o el tratamiento combinado con metotrexato u otros tratamientos sistémicos.

Se desconoce el posible efecto diferencial de la obesidad en la respuesta de los pacientes al tratamiento. Al igual que otros agentes inhibidores del TNF, está especialmente indicado en pacientes con artritis psoriásica.

Efalizumab

Es un anticuerpo monoclonal cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la subunidad CD-11 del antígeno 1 asociado a la función linfocitaria (LFA-1) del linfocito T. Inhibe la respuesta de los linfocitos T y mejora los síntomas de la psoriasis al obstaculizar los mecanismos bioquímicos de la cascada inmunológica. En el año 2009 se retira del mercado tras aparecer varios casos de efectos secundarios graves. Tres pacientes a los que se les había administrado el producto presentaron leucoencefalopatía multifocal progresiva que resultó mortal en dos de ellos.

Alefacept

El alefacept es una proteína de fusión. Está formada por el dominio extracelular del LFA-3 unido a la región constante de la IgG1. Actúa impidiendo la activación de los linfocitos T de memoria y produciendo su apoptosis. El dominio extracelular del LFA-3 del alefacept se une al CD2 del linfocito bloqueando la interacción LFA-3 presente en las

CPA con el CD2 de los linfocitos. Además, la fracción constante de la IgG1 se une a macrófagos y células natural killer (NK) induciendo la apoptosis de los linfocitos T. Las células T memoria activadas (CD4+/CD45RO+ y CD8+/CD45RO+) son las que producen más CD2, por lo que el alefacept produce una disminución selectiva de estas células. Las células T naive, las células NK y los linfocitos B tienen baja expresión de CD2, por lo que se ven poco afectadas por alefacept. El alefacept, por tanto, produce una reducción selectiva apoptótica de linfocitos T memoria.⁽³⁴⁾ Puede administrarse por vía intravenosa en forma de infusión rápida (30 s) o por vía intramuscular. Las dosis empleadas son de 7,5 mg por vía intravenosa y de 15 mg por vía intramuscular semanalmente durante un período de 12 semanas. Se recomienda monitorizar semanalmente el número de linfocitos CD4+ durante el tratamiento. Si el número de linfocitos es inferior a 250 debe interrumpirse la administración de alefacept de forma temporal y, si esa cifra se mantiene más de un mes, hay que suspender el tratamiento definitivamente.^(35,36) Alefacept ha demostrado ser un tratamiento bien tolerado para la psoriasis moderada o grave.

Los diferentes estudios realizados (alguno de los cuales con pacientes que han recibido hasta 9 cursos de 12 semanas de alefacept) indican que los efectos secundarios más frecuentes asociados a alefacept son escalofríos que aparecen en las primeras 24 h de su administración, faringitis,

Bibliografía

- Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin*. 1996;14:485-96.
- Brezinski EA, Armstrong AW (2012) Off-Label Biologic Regimens in Psoriasis: A Systematic Review of Efficacy and Safety of Dose Escalation, Reduction, and Interrupted Biologic Therapy. *PLoS ONE* 7(4): e33486. doi:10.1371/journal.pone.0033486.
- Puig L, Carrascosa J, Daudén E, Sánchez-Carazo J, Ferrándiz C, Sánchez-Regaña M, et al. Spanish Evidence-Based Guidelines on the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis with Biologic Agents. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:386-413.
- Reyes Gamó y José L. López-Estebananz. Terapia biológica y psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97(1):1-17.
- Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 2005;210:194-9.
- Finlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol*. 2005;152:861-7.
- Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE, et al.; National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol*. 2007;143:239-42.
- Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23 Suppl 2:1-70.
- Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Switch to biological agent in psoriasis significantly improved clinical and patient-reported outcomes in real-world practice. *Dermatology*. 2012;225(4):326-32.
- Haroon M, Fitzgerald O. Pathogenetic overview of psoriatic disease. *J Rheumatol Suppl* 2012;89(39):7-10.
- Schleyer V, Landthaler M, Szeimies RM. Novel pharmacological approaches in the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:1-20.
- Barry J, Kirby B. Novel biologic therapies for psoriasis. *Expert Opin Biol*. 2004;4:975-87.
- Koo J, Lee E, Lee CS, Lebwohl M. Psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(4):613-22.
- Monteleone G, Pallone F, MacDonald TT, Chimenti S, Costanzo A. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Clin Sci*. 2011;120(1):1-11.
- Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol*. 2013;34(4):174-81.
- Kanikatis J, Butnaru AC, Claudy A. Novel biological immunotherapies for psoriasis. *Exp Opin Investig Drugs*. 2003;12:1111-21.
- Villadsen LS, Skov L, Baadsgaard O. Biological response modifiers and their potential use in the treatment of inflammatory skin diseases. *Exp Dermatol*. 2003;12:1-10.
- Allevato M, Marini M, Troielli P, Lagodín C. Agentes biológicos en la terapéutica de la psoriasis. *Act Terap Dermatol* 2005; 28: 6.
- Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161(5):987-1019.
- Vena GA, Cassano N, Piaserico S, Conti A, Girolomoni G. Efficacy of etanercept for the treatment of psoriasis: an overview of the Italian clinical experience from the real-life setting and independent studies. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2012;34(6):901-6.
- Gottlieb A, Matheson RT, Lowe N, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003;139:1627-32.
- Miitello G, Xia A, Stevens SR et al. Etanercept for the treatment of psoriasis in the elderly. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:517-19.

náuseas, prurito, tos, mareo y mialgia. A veces se producen reacciones en los puntos de inyección.⁽³⁶⁾ Por otro lado, no hay incremento de procesos infecciosos o neoplásicos en los pacientes en tratamiento con alefacept comparado con el grupo placebo. Sin embargo, como disminuye el número de linfocitos, son necesarios controles semanales.

Aproximadamente el 3% de los pacientes desarrollan anticuerpos anti-alefacept.

Ustekinumab

La IL-12 y la IL-23 son citoquinas heterodiméricas secretadas por la activación de las CPA y comparten una subunidad en común, la proteína p40. De relevancia para la psoriasis, la IL-12 activa los linfocitos CD4 y células NK para inducir la expresión de citoquinas de tipo 1 (TNF α e interferón γ) mientras que la IL-23 estimula la supervivencia y la proliferación de un subconjunto de células T que producen IL-17 (linfocitos Th17).^(37,38) Estudios inmunológicos y genéticos indican un papel importante de la IL-23 en la patogénesis de la psoriasis. El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente y con alta afinidad a la subunidad p40 de las IL-12 y IL-23, previniendo la interacción de dichas citoquinas con el receptor IL-12R β 1 de la superficie celular.⁽³⁹⁾

Recientemente, el ustekinumab fue aprobado para su uso en psoriasis moderada a extensa en los adultos en quienes

otros tratamientos sistémicos, incluidos la ciclosporina, el metotrexato o la fototerapia, han fallado, se encuentran contraindicados o no se toleran. La forma recomendada para la administración del ustekinumab es iniciar con una dosis subcutánea de 45 mg a la semana 0, la 4 y posteriormente cada 12 semanas. Para los pacientes con un peso mayor de 100 kg, se recomienda iniciar con 90 mg a la semana 0 y la 4 y, posteriormente, cada 12 semanas. Con respecto a su biodisponibilidad, después de dos semanas de administrar 0,1 a 5 mg/kg de ustekinumab a pacientes con psoriasis, se disminuyó la expresión de las citoquinas proinflamatorias IFN γ , IL-8, TNF α , IL-12 e IL-23, en las placas de psoriasis.⁽⁴⁰⁾

Un meta-análisis comparó la respuesta del *Índice de Gravedad y Área afectada de Psoriasis* del ustekinumab con la de otros agentes biológicos en el tratamiento de inducción de la psoriasis en placas moderada a severa. De acuerdo con este análisis, ustekinumab ocupó el segundo lugar después de infliximab. Estos fueron seguidos por adalimumab, etanercept y alefacept.⁽⁴¹⁾

Su uso no es inocuo, puede producir efectos secundarios como disminución de la respuesta inmune, por lo que favorece la aparición de infecciones respiratorias.

Archivo recibido: 02/2013
Aprobado para publicar: 04/2013

Bibliografía

- Langley RG, Ho V, Lynde C, Papp KA, Poulin Y, Shear N, Toole J, Zip C. Recommendations for incorporating biologicals into management of moderate to severe plaque psoriasis: individualized patient approaches. *J Cutan Med Surg*. 2006;9 Suppl 1:18-25.
- Gottlieb AB, Evans R, Li S et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:534-42.
- Menter A, Feldman SR, Weinstein GD 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; 56:31.
- Consenso Latinoamericano de Psoriasis. Guías de Tratamiento. Actualización 2009. Sociedad Latinoamericana de Psoriasis.
- Chaudhari U, Romano P, Mulcahy L, et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis. *Lancet*. 2001;357:1842-7.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098-104.
- Menter A, Tyring SK, Gordon K et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:106-15.
- Ficha técnica de Humira. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/H-481-PI-es.pdf>.
- Shikhar R, Heffernan M, Langley RG et al. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat* 2007; 18:25-31.
- Revicki D, Willian MK, Saurat JH et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 158:549-57.
- Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1421-6.
- Da Silva AJ, Brickelmaier M, Majew GR, et al. Alefacept, an immunomodulatory recombinant LFA-3/IgG1 fusion protein, induce CD16 signalling and CD2/CD16-dependent apoptosis of CD2+ T-cells. *J Immunol*. 2002;168:4462-71.
- Hussar DA. New drugs of 2003. *J Am Pharm Assoc*. 2004;44:168-210.
- Tutrone W, Saini R, Weinberg JM. Biological therapy for psoriasis: an overview of infliximab, etanercept, efalizumab and alefacept. *Drugs*. 2004;7:45-9.
- Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008;128:1064-7.
- Wilson NJ, Boniface K, Chan JR et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol* 2007; 8:950-7.
- Leonardi CL, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double blind, placebocontrolled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-74.
- Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009; 373:633-40.
- Lin VW, Ringold S, Devine EB. Comparison of Ustekinumab With Other Biological Agents for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Bayesian Network Meta-analysis. *Arch Dermatol* 2012;148(12):1403-10.