

Actualización en tratamiento de Psoriasis

Update on Psoriasis treatment

Maria P. Alegria-Asto¹, Gladys Vidarte-Orrego², Carlos A. Cahuaya-Choque¹

RESUMEN

La Psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, multifactorial, con una base genética, se caracteriza por la aparición de placas eritematoescamosas, bien definidas, aunque existen diferentes patrones clínicos de presentación. Se puede clasificar en leve, moderada o grave, lo cual es de utilidad para definir la terapia, sea tópica o sistémica según sea el caso, requiriéndose un tratamiento más agresivo en los casos más severos. Existen herramientas que se utilizan para cuantificar diferentes aspectos de la enfermedad, siendo el PASI (Psoriasis Area Severity Index) el estándar de medición de la severidad.

El objetivo terapéutico es la remisión de las manifestaciones clínicas en el menor tiempo posible y por período prolongado, promoviendo una adecuada calidad de vida. La terapia tópica es considerada de primera línea en el tratamiento de la Psoriasis leve, también se usa como coadyuvante de la terapia sistémica de las formas moderadas y graves. La terapia tópica incluye agentes diversos: corticoides, análogos de la vitamina D3, inhibidores de la calcineurina, queratolíticos entre otros, así como también la combinación de estos.

La terapia sistémica fue durante por mucho tiempo el tratamiento básico para la psoriasis moderada a grave, los agentes orales de uso común incluyen metotrexato, ciclosporina, acitretina, fumaratos y apremilast. En los últimos años, la terapia biológica ha dado un vuelco importante en la conducta terapéutica de la psoriasis, estos se dirigen a mediadores inflamatorios específicos y cuatro clases diferentes (anti-TNF α , anti-IL17, anti-IL-12p40 o IL-23p40 y anti-IL-23p19). La fototerapia se mantiene como parte del arsenal terapéutico del manejo de la psoriasis.

PALABRAS CLAVE: Psoriasis, tratamiento, terapia biológica.

Dermatol Peru 2021; 31 (4): 290-299

ABSTRACT

Psoriasis is a multifactorial chronic systemic inflammatory disease with a genetic basis, characterized by the appearance of well-defined erythematous squamous plaques, although there are different clinical patterns of presentation. It can be classified as mild, moderate or severe, which is useful to define the therapy, be it topical or systemic depending on the case, requiring a more aggressive treatment in the most severe cases. There are clinical

measurement tools that are used to quantify different aspects of the disease, with PASI (Psoriasis Area Severity Index) being the standard for measuring severity.

The therapeutic objective is the remission of the clinical manifestations in the shortest possible time and for a prolonged period, promoting an adequate quality of life. Topical therapy is considered first line in the treatment of mild psoriasis, it is also used as an adjunct to systemic therapy in moderate and severe forms. Topical therapy includes various agents, including corticosteroids, vitamin D3 analogs, calcineurin inhibitors, keratolytics, among others, as well as a combination of these agents.

Systemic therapy has long been the mainstay of treatment for moderate to severe psoriasis, with commonly used oral agents

1. Médico residente de Dermatología del Hospital nacional arzobispo Loayza.
2. Médico asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

including methotrexate, cyclosporine, acitretin, fumarates, and apremilast. In recent years, biological therapy has taken a significant turn in the therapeutic conduct of psoriasis, these are directed at specific inflammatory mediators and four different classes (anti-TNF α , anti-IL17, anti-IL-12p40 or IL-23p40 and anti-IL-23p19). Phototherapy continues to be considered within the therapeutic arsenal of psoriasis management.

KEY WORDS: Psoriasis, treatment, biological therapy.

DEFINICIÓN

La Psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, de base genética, mediada inmunológicamente, puede ser desencadenada y/o agravada por múltiples factores, se manifiesta en piel con lesiones eritematoescamosas producidas por la hiperproliferación de queratinocitos, siendo este proceso mediado por citoquinas proinflamatorias, puede afectar mucosas, semimucosas, faneras, frecuentemente compromete las articulaciones y generalmente se asocia a comorbilidades que afectan la calidad y sobrevida de los pacientes, la psoriasis es una patología no contagiosa.¹

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la psoriasis en la población caucásica es entre el 2% y el 3%, en nuestro país no existen estadísticas de incidencia ni prevalencia de esta enfermedad puede afectar a todos los grupos etarios y a ambos sexos por igual, es una enfermedad poligénica y multifactorial; puede clasificarse en Psoriasis tipo I de comienzo antes de los 40 años con asociación con HLA CW*0602 con predisposición a artritis psoriásica y Psoriasis tipo 2 de comienzo posterior a los 40 años, con menor prevalencia familiar.²

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La psoriasis se caracteriza por la aparición de placas eritematoescamosas, bien definidas y con una distribución habitualmente bilateral y simétrica, afectando la piel, semimucosas, cuero cabelludo y uñas; puede generar síntomas subjetivos como prurito, ardor y dolor, y existen diferentes patrones clínicos de presentación entre los cuales se encuentra³:

- ▲ Psoriasis en placas o vulgar: es la forma más frecuente, afecta al 80-90% de los pacientes y se caracteriza por presentar placas únicas o múltiples de diámetro variable que se localizan en zonas de extensión.
- ▲ Psoriasis en gotas: Se presenta como pequeñas pápulas eritematoescamosas que predominan en tronco y extremidades.

- ▲ Psoriasis eritrodérmica: caracterizada por eritema y descamación generalizada de la piel (compromiso de la superficie corporal > 90%), se evidencia alteración hídrico-electrolítica y termorregulatoria.
- ▲ Psoriasis pustulosa: caracterizada por la aparición de pústulas estériles no foliculares, de evolución aguda, subaguda o crónica, con presentación generalizada, o localizada, preferentemente en palmas y plantas.
- ▲ Psoriasis palmo-plantar: forma clínica de compromiso único de palmas y/o plantas.
- ▲ Psoriasis invertida (flexural): con predominio de eritema sobre la escama, localizada en pliegues, preferentemente axilar y/o area inguinal.
- ▲ Artropatía psoriásica: forma clínica que afecta las articulaciones, tanto periféricas como axiales.
- ▲ Otras: psoriasis del pañal, psoriasis ungueal pura, sebopsoriasis y psoriasis de cuero cabelludo

Por último, la psoriasis se puede clasificar en leve, moderada o grave, según la extensión y la localización de las lesiones, la limitación psicosocial que provoca en el paciente, la afectación del estado general (formas pustulosa y eritrodérmica), y la presencia o no de artritis.²

CLASIFICACIÓN DE LA PSORIASIS⁴

Habitualmente, la psoriasis leve a moderada o de extensión limitada se maneja con tratamiento tópico, mientras que la moderada a severa puede requerir tratamiento sistémico. La presencia de artritis psoriásica o la afectación de manos, pies y cara pueden requerir también un tratamiento más

1. Psoriasis leve

- ▲ Psoriasis estable, en placas, que afecta a menos del 10% de la superficie corporal.

2. Psoriasis moderada

- ▲ Psoriasis que afecta del 10 al 25% de la superficie corporal, excepto si afecta a cara, manos y pies, genitales o pliegues y siempre que no exista afectación articular con limitación de la movilidad.

3. Psoriasis grave

- ▲ Psoriasis que afecta a más del 25% de la superficie corporal o si afecta a cara, manos y pies, genitales o pliegues.
- ▲ Afectación articular con limitación de la movilidad.
- ▲ Perturbación emocional que impida el desarrollo de las actividades normales.
- ▲ Psoriasis aguda que incluye:
 - ▲ Psoriasis pustulosa generalizada
 - ▲ Eritrodermia psoriásica
 - ▲ Psoriasis en extensión rápida

agresivo. Por otro lado, los pacientes con tratamiento sistémico generalmente también requieren la continuación de algunos tratamientos tópicos para el alivio de síntomas o para minimizar la dosis de fármacos sistémico.

CLINIMETRÍA

Se trata de herramientas de medición clínica que se utilizan para cuantificar diferentes aspectos de la enfermedad, las escalas más usadas son:⁵

1. PASI (Psoriasis Area Severity Index): Representa el estándar de medición de la severidad de la psoriasis. Evalúa el grado de eritema, descamación e infiltración de las placas de psoriasis con relación del área topográfica comprometida, dando una puntuación de 0 a 72. Valores mayores a 10 puntos, se considera severa. Sólo se utiliza en psoriasis en placas.⁶
2. BSA (Body Surface Area): Consiste en el cálculo directo de la superficie corporal afectada y constituye una primera aproximación a la cuantificación de la gravedad de la psoriasis en placa. Emplea la palma de la mano (PM) del paciente como el equivalente al 1% de la superficie corporal. Puntuación total máxima 100 (PM). Una afección mayor al 10% del área de superficie corporal afectada, se considera severa.
3. DLQI (Dermatology Life of Quality Index): Es un cuestionario de 10 preguntas que completa el paciente. Incluye preguntas relacionadas con los síntomas y sensaciones, actividades cotidianas, ocio, trabajo y colegio, relaciones personales y tratamiento, la puntuación comprende valores de 0 a 30, un valor mayor a 10 puntos, se considera severa.

TRATAMIENTO

El objetivo terapéutico es la remisión de las manifestaciones clínicas en el menor tiempo posible y por un periodo prolongado así como la modulación de la inflamación sistémica, disminuyendo el impacto sobre los órganos diana, con el fin de sostener una adecuada calidad de vida, equilibrar el riesgo beneficio de la terapéutica, minimizando su toxicidad y efectos adversos.¹

Habitualmente, la psoriasis leve a moderada o de extensión limitada se maneja con tratamiento tópico, mientras que la moderada a severa puede requerir tratamiento sistémico. La presencia de artritis psoriásica o la afectación de manos, pies y cara pueden requerir también un tratamiento más agresivo. Por otro lado, los pacientes con tratamiento sistémico generalmente también requieren la continuación de algunos tratamientos tópicos para el alivio de síntomas.

TRATAMIENTO TÓPICO

La terapia tópica es considerada de primera línea en el tratamiento de la Psoriasis leve, también se usa como coadyuvante de la terapia sistémica en el tratamiento de las lesiones recalcitrantes de las formas moderadas y graves.¹

1. Corticosteroides tópicos: actúan aclarando las placas y reduciendo la inflamación, si bien difícilmente curan las lesiones de forma completa y duradera, se utilizan los de baja potencia para zonas delicadas (cara, pliegues y zonas intertriginosas) y los de potencia más alta para el cuero cabelludo, zonas con placas más gruesas, manos y pies.¹

Se recomienda utilizar los corticoides potentes los primeros días para luego continuar con los de potencia más baja, incluso a días alternos y en combinación con otras terapias, habitualmente, se aplican dos veces al día, aunque se ha visto que un régimen intermitente de una aplicación/día, 4 días/semana, puede ser tan eficaz como el régimen tradicional, minimizando los efectos adversos y mejorando la tolerancia. El efecto del corticoide se observa con cierta rapidez: en 3 a 7 días las escamas se aplanan y se aclaran; sin embargo, su efecto disminuye tras 1-2 meses de iniciar su aplicación. La interrupción del tratamiento puede provocar efecto rebote.¹

Los efectos adversos pueden ser locales o sistémicos, entre los locales se encuentra la disminución del grosor de la epidermis, inhibición de los melanocitos con aclaramiento de la piel que puede ser crónico, atrofia dérmica, púrpura, telangiectasia, hipertrichosis, acné y dermatitis rosaceiforme y eccemas de contacto. Los efectos sistémicos, aunque poco frecuentes, pueden ser graves e incluyen la inhibición del eje hipotálamo-hipofisario y síndrome de Cushing iatrogénico. Para evitar en lo posible estos efectos, al utilizar corticoides potentes se recomienda un máximo de dos aplicaciones al día, no más de dos a cuatro semanas consecutivas. La dosis total no debe superar los 50 g a la semana. Como regla general, no hay que esperar efectos sistémicos si la dosis semanal de un corticoide potente no supera los 30 g en adultos o 10 g en niños pequeños. Con los preparados de baja o moderada potencia rara vez se ven efectos sistémicos.^{1,2}

2. Análogos de la vitamina D: Son el calcitriol (metabolito activo de la vitamina D), y sus análogos sintéticos calcipotriol, tacalcitol y maxacalcitol, siendo el calcipotriol el más eficaz.^{1,7}

La respuesta clínica de los análogos de la vitamina D es más lenta que la de los corticoides de alta potencia, pero

su mejor perfil de seguridad los hace muy útiles para el tratamiento a largo plazo. La combinación de un análogo de vitamina D con un corticoide tópico es más eficaz que cualquiera de ellos en monoterapia, se recomiendan ciclos cortos de la combinación de corticoide tópico con calcipotriol o de corticoide tópico potente para un alivio rápido de los síntomas.^{2,1}

Para el tratamiento de mantenimiento, se recomienda utilizar calcipotriol de forma continua y, si es necesario, aplicar el corticoide durante el fin de semana, uno de los mayores inconvenientes de los análogos de vitamina D es que son bastante irritantes de la piel lesional y perilesional, existe la posibilidad de aparición de hipercalcemia, aunque es poco frecuente y está en relación a la dosis, debe evitarse la exposición solar tras su aplicación, ya que son fotosensibilizantes.¹

3. Retinoides: El tazaroteno es el único retinoide tópico disponible para el tratamiento de la psoriasis, Inhibe la proliferación y normaliza la proliferación de capa epidérmica, aplicado una vez al día produce mejoría de los síntomas, aunque es menos eficaz que los análogos de la vitamina D o los corticoides, por ello, se utiliza en asociación con éstos.⁷

En combinación con corticoides puede utilizarse de manera simultánea (uno a la mañana y otro a la noche) o de manera alternante (un día uno y otro día otro), lo que contrarresta parcialmente los efectos secundarios de ambos. Produce irritación de la piel, por lo que es recomendable empezar con el gel de concentración más baja (0,05%), de manera que se pueda evaluar la respuesta de la piel y la tolerancia, y continuar con una concentración mayor (0,1%) en caso necesario. La zona de aplicación no debe ser superior al 10% de la superficie corporal (equivalente a la superficie de un brazo). Como todos los análogos de la vitamina A, es fotosensibilizante y teratógeno, por lo que debe obtenerse un resultado negativo en el test de embarazo, durante las dos semanas anteriores al inicio del tratamiento y se recomienda evitar su uso en cara o pliegues cutáneos.¹

4. Inhibidores de la calcineurina: Los inmunomoduladores tópicos como tacrólimus 0,1% o pimecrólimus 1%, actúan bloqueando las citocinas: IL 2,4,5,13,GM-CSF, INF- γ , FNT-ALFA, los efectos colaterales más frecuentes son cefalea frontal, ardor de mucosa oral, acidosis metabólica náuseas y vómitos.⁷
5. Queratoiticos (*ácido salicílico*): actúan suavizando y eliminando las placas escamosas, favoreciendo la renovación del tejido y potenciando la eficacia de los medicamentos asociados al facilitar su absorción. Como

pretratamiento, el ácido salicílico (2 -10%) puede ser muy útil en psoriasis palmo-plantar y de cuero cabelludo, es muy irritante y debe evitarse su contacto con los ojos además aplicado con demasiada frecuencia o en más del 20% de la superficie corporal podría producir «salicilismo» (cuadros de intoxicación por ácido salicílico). Se puede prescribir como fórmula magistral financiable, como monofármaco o bien asociado a corticoide, a concentraciones de hasta el 10% de salicílico, también existen asociaciones comercializadas de salicílico y corticoide en pomada y solución.¹

6. Antralina: Tiene un efecto antiproliferativo e inhibe la proliferación de los linfocitos T, su eficacia no está comprobada, los efectos adversos más frecuentes son irritativos, debe evitarse el contacto con la piel circundante.
7. Emolientes: (vaselina, parafinas, aceite de oliva, etc.) solos no son suficientes, pero son coadyuvantes de gran utilidad, ya que evitan la sequedad y la descamación de la piel, son seguros, de bajo coste y útiles para prevenir irritaciones, no se deben aplicar en pliegues para evitar la maceración de la piel.
8. Preparados a base de brea de hulla (*Coal tar*): Son una mezcla de distintos componentes, disponible en champús, solución, ungüento y aceites, Se pueden considerar para su uso intermitente en psoriasis de pliegues cutáneos, aunque a veces producen rechazo por su olor y porque manchan la ropa. La brea de hulla produce fotosensibilidad de la piel, por lo que se deberá evitar la exposición directa a la luz solar después de su aplicación.¹

FOTOTERAPIA

La fototerapia trabaja según los grados de penetración; la luz ultravioleta B (UVB) llega a la epidermis y a la dermis superior, mientras que la luz ultravioleta A (UVA) penetra toda la dermis.

Las células blanco son los queratinocitos, las células inmunes circulantes, los fibroblastos y las células endoteliales, los efectos tardíos incluyen la producción de prostaglandinas antiinflamatorias y citocinas, que a su vez producen inmunosupresión local y sistémica, alteraciones de la expresión de citocinas y arresto del ciclo celular, llevando a la supresión de la enfermedad, la IL-17A, el FNT- α , la IL-6 disminuyen en las células mononucleares periféricas circulantes, así como las IL17, IL-22, IL-23, IL-8 e IL-31. La luz ultravioleta B de banda estrecha (NB-UVB), con un espectro de acción de 311-312 nm, ha demostrado ser más eficaz.^{1,8}

TRATAMIENTO SISTÉMICO

El tratamiento sistémico está indicado en psoriasis extensas que no responden a otros tratamientos, formas eritrodérmicas y pustulosas y formas incapacitantes.

RETINOIDES

La Acitretina es un retinoide aromático análogo de la vitamina A, es un metabolito del etretinato, modulador de la proliferación y diferenciación de queratinocitos, disminuye el factor de crecimiento endotelial, la migración epidérmica de TNF- α e inhibe la respuesta Th17. Puede considerarse como alternativa en pacientes con psoriasis pustulosa e inmunodeprimidos que no puedan utilizar fármacos inmunosupresores.⁹

La Acitretina puede mejorar las lesiones, administrada sola o asociada a UVB o PUVA, pero se considera menos eficaz que ciclosporina, es teratógena hasta 2 años después de la suspensión del fármaco.

La dosis de tratamiento oscila entre 0.5-1 mg/kg/día y las contraindicaciones absolutas para la administración son mujeres en edad fértil sin anticoncepción y embarazo, los efectos colaterales más frecuentes son teratogenia, hepatotoxicidad, hipertrigliceridemia, queilitis, xerodermia, alopecia, prurito, xeroftalmía, paroniquia, trastornos de SNC, neuropatía periférica e hipertensión endocraneal.¹

CICLOSPORINA

Es un decapeptido cíclico del hongo *Tolypocladium Inflatum*, actúa como inmunosupresor Inhibiendo a los linfocitos T, regula los queratinocitos y células endoteliales y disminuye la angiogénesis, al TNF- α y la producción de IL17, IL22 e IL23.^{9,5}

La dosis recomendada es de 2-5 mg/kg diarios según la severidad y actividad de la enfermedad, si no se evidencia mejoría a las 6 semanas, se debe suspender, dentro de los efectos adversos más importantes se incluyen la hipertensión arterial, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y cáncer de piel no melanoma.¹

METOTREXATO

Es un análogo sintético del ácido fólico, Inhibidor competitivo de la enzima reductasa del ácido dihidrofólico, la dosis de inicio vía oral es de 7.5-15 mg/semana, con respuesta clínica esperada a las 4-8 semanas (dosis máxima 25 mg/semana), se debe evitar el embarazo hasta 3 meses de terminado el tratamiento y durante un ciclo ovulatorio en la mujer, lactancia, mujeres en edad fértil sin anticoncepción.^{9,5}

TRATAMIENTO BIOLÓGICO

Los tratamientos biológicos aprobados para el manejo de la psoriasis moderada a grave y la artritis psoriásica pertenecen a cuatro categorías:^{1,10,11}

1. Inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT): Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Certolizumab y Golimumab (estos dos últimos, de uso exclusivo en artritis psoriásica).
2. Inhibidores de la interleucina IL-12/IL-23: Ustekinumab.
3. Inhibidores de la IL-17: Ixekizumab y Secukinumab
4. Inhibidores de la IL-23: Guselkumab.¹⁰

PATOGENESIS DE PSORIASIS Y TERAPIAS DIRIGIDAS¹²

Los conceptos patogénicos de psoriasis son múltiples pero cada vez son más numerosos los que sostienen el rol preponderante del linfocito T, sin poder descartar el rol de otros factores sobre la enfermedad.¹³

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO

Pacientes adultos con psoriasis en placas moderada a grave, con PASI > 10 o BSA > 10, o DLQI > 10, y que no han respondido, tienen contraindicación o presenta eventos adversos a otro tratamiento sistémico o fototerapia.¹⁴

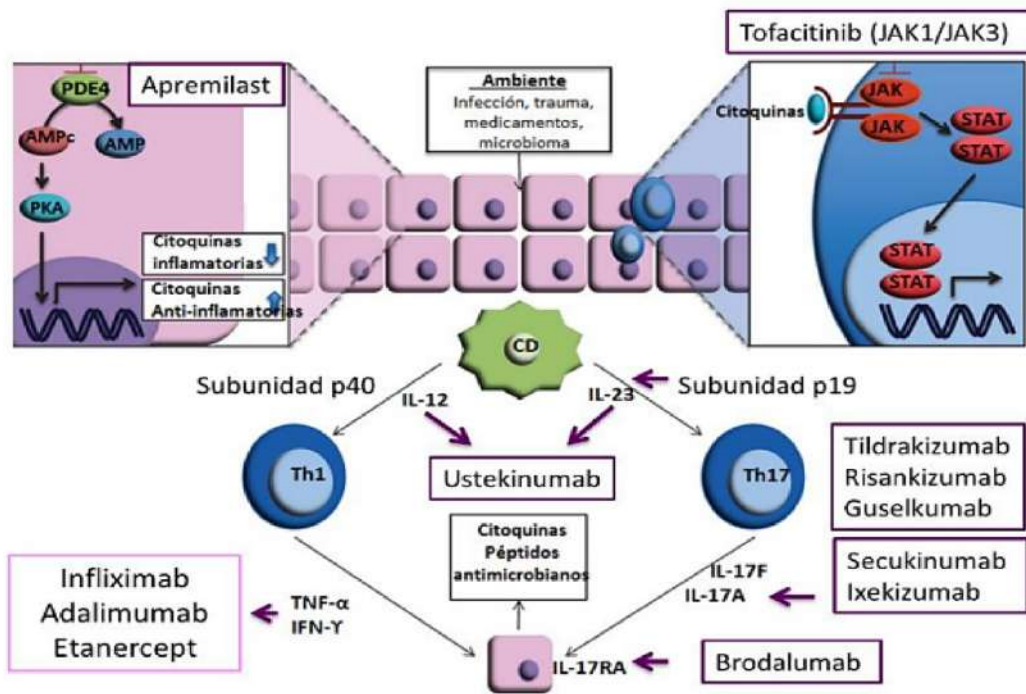
Se considera falla terapéutica cuando no se ha obtenido una disminución de por lo menos el 50 % en el PASI o el BSA inicial del paciente, o un DLQI menor de 10 puntos, después de 16 a 24 semanas de tratamiento con cualquiera de los siguientes medicamentos en dosis terapéuticas:

- ▲ Metotrexato, 15 a 25 mg por vía oral, intramuscular o subcutánea
- ▲ Ciclosporina, 2,5 a 5 mg/kg/día.
- ▲ Acitretín, 25 a 50 mg/día
- ▲ Fototerapia, de 150 a 200 sesiones con PUVA o 350 sesiones de NB-UVB.

TIPOS DE AGENTES BIOLÓGICOS

En psoriasis se usan tres tipos de moléculas:^{1,15}

1. Proteínas humanas recombinantes, las cuales son réplicas de proteínas humanas con actividad fisiológica, que interactuando con receptores celulares inducen efectos terapéuticos.
2. Anticuerpos monoclonales que pueden ser quiméricos, humanizados ó humanos. Los dos primeros son derivados



de anticuerpos murinos, los cuales gracias a procesos de ingeniería genética disminuyen la inmunogenicidad de estas moléculas.

3. Proteínas de fusión. Son moléculas que combinan porciones de diferentes proteínas, conformando moléculas semejantes a anticuerpos. Son compuestos de productos humanos y tienen poca inmunogenicidad.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Hay cuatro mecanismos de acción de los agentes biológicos:¹⁵

1. Reducción de células T efectoras
2. Inhibición de activación y migración de células T.
3. Bloqueo de la actividad de citoquinas inflamatorias

Productos biológicos aprobados para el tratamiento de la psoriasis¹⁵

Droga biológica	Objetivo	Administración	Etapas de desarrollo	Aprobado para la artritis psoriasis	Retirado
▲ Alefacept	LFA1-3	Intramuscular	Aprobado 2003		2011
▲ Efalizumab	CD21/1a	Subcutáneo	Aprobado 2003		2009
▲ Etanercept	TNF3-α	Subcutáneo	Aprobado 2004	+	
▲ Infliximab	TNF-α	Intravenoso	Aprobado 2006	+	
▲ Adalimumab	TNF-α	Subcutáneo	Aprobado 2008	+	
▲ Ustekinumab	IL-12 / IL-23 p40	Subcutáneo	Aprobado 2009	+	
▲ Secukinumab	IL-17 ^a	Subcutáneo	Aprobado 2015	+	
▲ Ixekizumab	IL-17 ^a	Subcutáneo	Aprobado 2016		
▲ Brodalumab	Receptor de IL-17 ^a	Subcutáneo	Aprobado 2017		
▲ Guselkumab	IL-23		Aprobado 2017		
▲ Tildrakizumab	IL-23		Aprobado 2018		

1. Reducción de células T efectoras

ALEFACEPT

Es un dímero de fusión proteica LFA 3 ligado a la porción Fc de la IgG humana. Este medicamento bloquea la interacción entre el receptor CD2 sobre la célula T y el receptor LFA-3 sobre la célula presentadora de antígeno; además interfiere en la interacción de la célula T y de la célula NK, lo que conlleva una apoptosis y reducción de las células T memoria activadas en circulación. Está indicado por la FDA para el tratamiento de psoriasis en placas moderada a grave en adultos. La dosis es de 15 mg IM semanal, por doce semanas, separado por un lapso de doce semanas si requiere usar un segundo ciclo, los efectos adversos más comunes reportados son tos, escalofrío, náuseas, faringitis, prurito, mialgias, mareo y reacción en el sitio de la inyección y son más frecuentes con las primeras dosis.

2. Inhibición de activación y migración de células T

EFALIZUMAB

El Efalizumab es un anticuerpo monoclonal G1 que se liga con alta especificidad y afinidad al receptor CD11a en la sub-unidad alfa del LFA-1 en la superficie de los linfocitos T, interrumpe la unión del LFA-1 al ICAM-1, e interviene de manera importante en la patogénesis de la psoriasis evitando la activación de las células T. Esta unión al receptor CD11a es reversible y retorna a la normalidad después de 7 a 10 días, seguido de la eliminación sanguínea del producto, está aprobado por la FDA y en la Unión Europea para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a grave pero contraindicado en paciente con artritis psoriásica. Se recomienda iniciar una dosis de 0.7 mg /kg subcutánea y continuar con 1 mg /kg a partir de la segunda semana, hasta por 12 semanas, sin exceder dosis de 200 mg. Los síntomas gripales, náuseas, vómito, mialgias, cefalea son los efectos adversos asociados más frecuentes, después de 48 horas de la administración y durante las primeras dos dosis de la terapia.^{1,10}

3. Bloqueo de la actividad de citoquinas inflamatorias

INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (ANTI-FNT)

El factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) es una citocina proinflamatoria derivada de la activación de monocitos y macrófagos, que tiene múltiples efectos en las respuestas inflamatorias e inmunitarias, e induce la síntesis de IL-1, IL-6 y del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), su efecto se produce al unirse a los

receptores transmembrana p55 y p75, que se expresan en neutrófilos, queratinocitos, células del endotelio vascular y fibroblastos, además, ayuda en la síntesis de moléculas de adhesión en las células endoteliales y queratinocitos, tiene efecto directo sobre la proliferación y maduración de los queratinocitos.^{1,10}

ETANERCEPT

Es una proteína dimérica de fusión producida por tecnología recombinante, constituida por el receptor de factor de necrosis tumoral alfa de 75 kd, fusionada con el fragmento constante de la IgG1 humana. Su mecanismo de acción es la unión competitiva con el factor de necrosis tumoral alfa, evitando su interacción con los queratinocitos, las células endoteliales y las células inflamatorias.¹

La vida media del fármaco es de 4.3 días y es la más breve de todos los anti TNF, lo que le proporciona una ventaja potencial en referencia a los efectos adversos, la indicación terapéutica es de 50mg, vía subcutánea, 2 veces a la semana por 12 semanas y posteriormente 25 mg 2 veces a la semana o 50mg/semana, en niños a partir de los 4 años, la dosis es 0.8 mg/kg hasta un máximo de 50mg/dosis 1 vez a la semana.¹⁰

INFLIXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal quimérico, cuyo blanco es el TNF alfa compuesto por un dominio constante IgG1 humana y regiones variables murinas. Su mecanismo de acción es conjugarse con gran afinidad tanto en las formas solubles como transmembrana del TNF alfa, indicado por la FDA en psoriasis y artritis psoriásica. La indicación es de 5mg/kg administrado en perfusión intravenosa (lenta), seguido de dosis adicionales de 5mg/kg a las semanas 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas, se mantiene a los pacientes en observación, durante las 2 horas posteriores a la aplicación debido a posible reacción anafiláctica. Debe estar disponible el equipo de emergencia que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial.^{1,10}

ADALIMUMAB

Es un anticuerpo monoclonal totalmente humano G1 que se liga con alta afinidad y especificidad al factor de necrosis tumoral TNF y lo neutraliza; disminuye además la actividad biológica de las citoquinas y produce un efecto benéfico en las manifestaciones cutáneas y articulares de la psoriasis, se encuentra aprobado actualmente para artritis psoriásica.¹⁰

La vida media del fármaco es de 14 días, la indicación es vía subcutánea en dosis inicial de 80 mg, seguido de 40mg

a la semana y luego 40 mg cada 14 días, en niños a partir de los 4 años la dosis es de 0.8 mg/kg hasta un máximo de 40mg/dosis.²

CERTOLIZUMAB PEGOL

Es un anticuerpo monoclonal, con un fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el TNF- α expresado en *Escherichia coli* y conjugado con polietilenglicol (PEG), la vida es de 14 días, fue aprobado por la FDA en 2018, el mecanismo de acción es neutralizar al TNF- α unido a receptor de membrana, la indicación es de 400mg (2 inyecciones de 200mg) por vía subcutánea en las semanas 0, 2 y 4, luego 200mg cada 2 semanas.^{1,10}

INHIBIDORES DE LA IL-12/IL-23

La IL-12 es producida en las células dendríticas y macrófagos, desempeña un papel importante en la respuesta mediada por células, que es responsable de la defensa contra ciertas bacterias intracelulares y parásitos. La IL-23 está involucrada en la estimulación de los linfocitos CD4⁺ para producir IL-17, a su vez, la IL-17 es un componente importante en el establecimiento y la perpetuidad de la inflamación inmunitaria.¹⁰

A este grupo pertenecen el Ustekinumab (aprobado desde 2009) y el Briakinumab (retirado por eventos cardiovasculares). En cuanto a los inhibidores selectivos de la IL-23, están el Tildrakizumab (estudio fase III) y el Guselkumab (aprobado por la EMA y la FDA).

USTEKINUMAB

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 anti IL12/23 totalmente humano, que se produce en una línea celular del mieloma de ratón, utilizando tecnología del ADN recombinante, la vida media es de 21 días y fue aprobado en 2009 por la FDA, este fármaco bloquea la subunidad P40 de interleuquinas 12 y 23 para la unión de linfocito T indiferenciado, previniendo la diferenciación y expansión clonal de linfocitos Th1 y Th17, la dosis inicial es de 45mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis igual 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas, en pacientes con peso corporal mayor a 100kg, la dosis inicial es de 90mg, seguida de una dosis de 90mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas, la Indicación en pediatría es después de los 12 años, con peso menor de 60kg, 0.75mg/kg, hasta una dosis máxima de 45mg.¹⁰

GUSELKUMAB

Anticuerpo monoclonal de IgG1 λ completamente humano, producido en células de ovario de hámster chino

por tecnología del ADN recombinante, la vida media es de 17 días, fue aprobado en 2017 por la FDA, se une selectivamente a la proteína IL23 con gran especificidad y afinidad.¹⁰

La IL23 es una citocina reguladora, afecta a la diferenciación, expansión y supervivencia de subgrupos de linfocitos T (Th17) y subgrupos de células inmunitarias innatas, que representan fuentes de citocinas efectoras, se ha demostrado que el bloqueo selectivo de la IL23 normaliza la producción de estas citocinas.

La indicación es 100mg en inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas.

RISANKIZUMAB

Anticuerpo monoclonal de IgG1 humanizado, producido en células de ovario de hámster chino por tecnología del ADN recombinante, la vida media es de 28 días, fue aprobado en 2019 por la FDA, este fármaco se une selectivamente y con alta afinidad a la subunidad p19 de la interleuquina 23, sin unirse a la IL12, e inhibe su interacción con el complejo receptor IL23.

Al impedir la unión de la IL23 a su receptor, inhibe la señalización celular dependiente de IL23 y la liberación de citocinas proinflamatorias, la dosis de administración es de 150mg en inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 12 semanas, cada dosis de 150mg se aplica con 2 inyecciones de 75mg cada una por su presentación farmacéutica.

INHIBIDORES DE LA IL-17

Producida por células de la inmunidad adaptativa e innata, que ejerce su acción en células dendríticas, queratinocitos, macrófagos, fibroblastos y osteoblastos. Desempeña un papel integral en la patogénesis de la psoriasis y puede actuar sinérgicamente con otras citocinas, como el FNT y la IL-22, para amplificar la respuesta inflamatoria, a este grupo pertenecen el Secukinumab, el Ixekizumab y el Brodalumab¹⁰

SECUKINUMAB

Anticuerpo monoclonal recombinante, íntegramente humano, selectivo antiinterleuquina 17A, IgG1, la vida media es de 27 días y fue aprobado en 2015 por la FDA, Se dirige a IL-17A e inhibe su interacción con el receptor de IL-17, la indicación es de 300 mg vía subcutánea en semanas 0, 1, 2, 3 y 4; luego 300mg en forma mensual, cada dosis de 300mg se aplica con 2 inyecciones de 150mg cada una por su presentación farmacéutica.¹⁶

IxeKIZUMAB

Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de tipo IgG4, la vida media es de 13 días, fue aprobado en 2016 por la FDA, este medicamento se une con alta afinidad y de forma específica a la IL17A y neutraliza tanto los homodímeros (IL17A / IL17A) como los heterodímeros (IL17A / IL17F), la indicación es 2 dosis de 80mg en semana 0, seguida de 80mg durante semana 2,4,6,8,10 y 12, seguido de una dosis de mantenimiento de 80mg cada 4 semanas (mensual).¹⁶

RECOMENDACIONES

Los agentes biológicos usados en poblaciones y situaciones especiales tienen indicaciones específicas que se describen a continuación:^{17,18,11}

1. En edad pediátrica: en candidatos a tratamiento biológico se puede utilizar Adalimumab a partir de los cuatro años de edad, Etanercept a partir de los seis años y Ustekinumab a partir de los 12 años.^{14,17}
2. En población geriátrica (> 65 años): El tratamiento biológico es eficaz y seguro en esta población. Pudiera haber un incremento en el riesgo de efectos adversos como infección, neoplasia o interacciones medicamentosas.¹⁴
3. Embarazo, lactancia y potencial reproductivo: se recomienda evitar el embarazo durante el tratamiento biológico, de necesitar tratamiento biológico durante el embarazo, los agentes anti-TNF serían los de primera elección y de estos, Certolizumab pegol en primera línea seguido de Etanercept, se considera que la lactancia es segura durante el tratamiento con anti-TNF, perfil de seguridad que puede aplicarse a los agentes anti-IL17 y anti-IL23.¹⁷
4. Psoriasis eritrodérmica: Infliximab es el medicamento biológico de elección para tratar la psoriasis eritrodérmica rápidamente progresiva e inestable, no se recomienda utilizar este medicamento como medicamento de rescate.¹⁷
5. Artritis psoriática: los anti-TNF se recomiendan como agentes de primera línea en el tratamiento de pacientes con artritis psoriática grave, con o sin afectación grave de la piel, como segunda línea de tratamiento se recomiendan los agentes anti-IL17 seguidos de Ustekinumab, el tratamiento debe llevarse en interconsulta con el reumatólogo.¹⁷
6. Enfermedades virales crónicas: Se pueden utilizar agentes biológicos en pacientes VIH positivos con psoriasis moderada a severa resistente a tratamientos

sistémicos convencionales, en combinación con el tratamiento antirretroviral (HAART). Se sugiere utilizar Etanercept como primera elección, si bien todos los anti-TNF, Ustekinumab, Secukinumab e IxeKizumab han sido utilizados con buen perfil de seguridad y eficacia. Se recomienda el tratamiento en conjunción con infectología, así como el monitoreo regular de la carga viral y de posibles efectos adversos.¹⁹

Los agentes anti-TNF deben evitarse en pacientes con infección por el virus de la hepatitis B, porque se han asociado a reactivación de la infección; Ustekinumab sería el agente de elección, con bajo riesgo de reactivación viral, seguido de agentes anti-IL17 y anti-IL23.¹⁹

7. Tuberculosis latente: se recomienda iniciar con Ustekinumab o agentes anti-IL17 en pacientes con tuberculosis latente que hayan completado por lo menos un mes de tratamiento antifímico. Etanercept es el agente anti-TNF que presenta el menor riesgo de reactivación.
8. Enfermedad hepática: Los agentes anti-TNF y Ustekinumab pueden ser utilizados con cautela y en conjunto con el especialista. Los datos hasta el momento sugieren que los agentes anti-IL17 podrían también ser empleados con buen perfil de seguridad.
9. Trasplante de órganos: se recomienda utilizar agentes biológicos como tercera línea en pacientes con trasplante. La mayor parte de estos pacientes han sido tratados con Etanercept, aunque ya existen algunos reportes de buena respuesta con la utilización de IxeKizumab, con buen perfil de seguridad.
10. Agentes biológicos en hemodiálisis: se recomienda la utilización de agentes biológicos como primera línea en pacientes con enfermedad renal y en aquellos en hemodiálisis (anti-IL17, Ustekinumab y anti-TNF).
11. Sobrepeso y obesidad: se ha demostrado el efecto negativo del sobrepeso en el tratamiento biológico, con excepción de Infliximab, el único medicamento dosificado por kilogramo de peso corporal, por lo que este es el de elección en pacientes con obesidad mórbida.¹⁷

CONCLUSIONES

La psoriasis es una enfermedad con gran impacto social, de etiología multifactorial, que incluye factores genéticos, epigenéticos, inmunológicos y de carácter autoinmune. En un gran número de pacientes la enfermedad afecta entre el 10-30% de la superficie corporal, por lo que se requiere de medicamentos sistémicos.

Además, la psoriasis está asociada a otras comorbilidades, en su mayoría enfermedades autoinmunes, que agregan una mayor morbi-mortalidad a los pacientes psoriáticos. En los últimos años se han logrado avances significativos en la descripción de los mecanismos inflamatorios subyacentes en la psoriasis, debido a los avances científicos en estudios genéticos e inmunológicos, que han permitido explicar no solo el rol de las diferentes células que contribuyen en la patogénesis de la psoriasis, sino también del conjunto de citoquinas que promueven y mantienen la respuesta inflamatoria, destacando el papel de la IL-23 y la IL-17. Actualmente el enfoque de los estudios en psoriasis es la búsqueda de nuevas moléculas que influyan de manera importante en el inicio y curso de la enfermedad, con el fin de que en un futuro se logren crear nuevas terapias con menos efectos adversos y que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ardila CFG, García ÁML, Correa CIC. Guías basadas en la evidencia para el manejo de la psoriasis en Colombia.: 256.
2. CONSENSO-NACIONAL-DE-PSORIASIS.-ACTUALIZACION-2020.pdf. Accessed May 29, 2022. <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2020/08/CONSENSO-NACIONAL-DE-PSORIASIS.-ACTUALIZACION-2020.pdf>
3. Griffiths CEM, Armstrong AV, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *The Lancet*. 2021;397(10281):1301-1315.
4. Imafuku S, Zheng M, Tada Y, et al. Asian consensus on assessment and management of mild to moderate plaque psoriasis with topical therapy. *J Dermatol*. 2018;45(7):805-811.
5. Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):2461-2498.
6. Luna Cerón E, Flores Camargo AA, Bonilla Hernández R, Vichi Lima LJ, Gómez Gutiérrez AK. Abordaje diagnóstico y manejo de psoriasis en atención primaria. *Aten Fam*. 2020;28(1):54.
7. Elmetts CA, Korman NJ, Prater EF, et al. Joint AAD–NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(2):432-470.
8. Elmetts CA, Lim HW, Stoff B, et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(3):775-804.
9. Menter A, Gelfand JM, Connor C, et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1445-1486.
10. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD–NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029-1072.
11. Smith CH, Yiu ZZN, Bale T, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):628-637.
12. Brito LEP, García R. Immunopatogenia de psoriasis. *New progress*.:7.
13. Valdivia Blondet L. Patogenia de la Psoriasis. *Dermatol Peru*. Published online 2008:340-345.
14. Podoswa-Ozerkovsky N, Amaya-Guerra M, Barba-Gómez JF, et al. Recomendaciones de expertos para el tratamiento biológico en pacientes con psoriasis. *Gac Médica México*. 2020;156(5):454-462.
15. Freire GMB, Proaño JDM, Barrera CJC, Orozco AMS. Terapia biológica para la psoriasis moderada a severa. *J Am Health*. 2020;3(2):78-83.
16. Nast A, Altenburg A, Augustin M, et al. German S3-Guideline on the treatment of Psoriasis vulgaris, adapted from EuroGuiDerm – Part 1: Treatment goals and treatment recommendations. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(6):934-150.
17. Lambert JLV, Segart S, Ghislain PD, et al. Practical recommendations for systemic treatment in psoriasis according to age, pregnancy, metabolic syndrome, mental health, psoriasis subtype and treatment history (BETA-PSO: Belgian Evidence-based Treatment Advice in Psoriasis; part 1). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):1654-1665.
18. Nast A, Altenburg A, Augustin M, et al. German S3-Guideline on the treatment of Psoriasis vulgaris, adapted from EuroGuiDerm – Part 2: Treatment monitoring and specific clinical or comorbid situations. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(7):1092-1115.
19. Lambert JLV, Segart S, Ghislain PD, et al. Practical recommendations for systemic treatment in psoriasis in case of coexisting inflammatory, neurologic, infectious or malignant disorders (BETA-PSO: Belgian Evidence-based Treatment Advice in Psoriasis; part 2). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1914-1923.

Correspondencia: Dra. María Pilar Alegria Asto
Email: pilicita4560@gmail.com