

## Es necesario el control de la psoriasis a largo plazo

J.L. Sánchez Carazo, L. Martínez Casimiro y V. Alegre de Miguel

Servicio de Dermatología. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia. España.

**Resumen.** La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, mediada inmunológicamente. Afecta aproximadamente a un 1,43% de la población española. En la clínica se usa fundamentalmente el PASI para determinar la severidad. La psoriasis ocasiona afectación física y mental comparable a otras enfermedades crónicas afectando gravemente la calidad de vida. Para el tratamiento existen diferentes opciones. Los tratamientos sistémicos convencionales como metotrexate, ciclosporina o acitretino están asociados a importantes efectos adversos, ocasionando toxicidad orgánica que impide su uso prolongado. Además los pacientes con psoriasis asocian a veces otras comorbilidades como obesidad, diabetes, dislipemia, hipertensión, más afectación cardiovascular y síndrome metabólico, lo que requiere tratamientos más seguros. La experiencia acumulada con los nuevos tratamientos biológicos como efalizumab muestra que son efectivos, con un perfil seguro y no muestran evidencia de toxicidad acumulada, lo que permite su uso prolongado, un mejor control de la psoriasis y de la calidad de vida.

**Palabras clave:** psoriasis, calidad de vida, síndrome metabólico, efalizumab, seguridad.

### LONG-TERM CONTROL OF PSORIASIS IS NECESSARY

**Abstract.** Psoriasis is an immune mediated, inflammatory skin condition affecting approximately 1.43% of Spanish population. In clinical practice, physicians use PASI index to assess the severity. Psoriasis causes physical and mental disability comparable to other chronic diseases and affects seriously the patients quality of life. For treatment we have different options. Conventional systemic treatment such as methotrexate, cyclosporine and acitretin may be associated with relevant side effects, and organ toxicity that avoid long term therapy. Several psoriasis patients have other comorbid disorders like obesity, diabetes, dyslipemia, hypertension and an increased rate of cardiovascular disease and metabolic syndrome and these patients need safer treatments. The accumulating clinical experience with new therapies consistent on biological agents like efalizumab indicates that are effective therapies, with safety profile and no evidence of cumulative toxicity that allows a long term use. A better control of psoriasis improves patients quality of life.

**Key words:** psoriasis, quality of life, metabolic syndrome, efalizumab, safety.

## Introducción

La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria y su prevalencia en España se estima en un 1,17-1,43%, siendo semejante en ambos sexos. La mayor prevalencia se da en sujetos entre 20 y 50 años. En una población de unos 40 millones de habitantes, entre 470 mil y 570 mil pacientes con psoriasis constituyen un colectivo importante<sup>1</sup>. En cerca de un 40% de los pacientes existe una historia familiar, que es más frecuente en pacientes con presentaciones

tempranas y en asociación al HLA-Cw6. En ellos se ha visto que el impacto psicológico es también mayor<sup>2,3</sup>. Cursa con períodos de remisión espontánea y recaídas, siendo su evolución variable y con frecuencia impredecible. La psoriasis afecta a la piel y a las articulaciones, siendo la prevalencia de artritis psoriásica en España de un 6,8%<sup>4</sup>, y ocasiona una importante alteración de la calidad de vida del paciente<sup>5</sup>. En la actualidad, el concepto de calidad de vida unido a las enfermedades crónicas está muy desarrollado, al observarse un mayor número de patologías asociadas en estos pacientes, lo que implica que el control clínico debe enfocarse a proporcionar una mejor calidad de vida para evitar el aumento de patologías añadidas tanto de carácter somático como psíquico. Los tratamientos clásicos presentan múltiples efectos adversos, por lo que no pueden ser administrados durante períodos de tiempo prolongados, lo que produce rebrotes clínicos que causan graves problemas psicosociales a los pacientes. Por tanto, son necesarios

Correspondencia:  
José Luis Sánchez Carazo.  
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.  
Avda. Tres Cruces, 2.  
46014 Valencia. España.

sanchez\_joscar@gva.es

nuevos fármacos con unos mejores perfiles de seguridad que mantengan la enfermedad controlada; para este fin se han desarrollado los nuevos fármacos biológicos. Aunque la experiencia clínica en Dermatología con los nuevos fármacos denominados biológicos es limitada, los estudios realizados hasta el momento parecen mostrar un buen perfil de seguridad, por lo que se pueden plantear tratamientos a largo plazo, lo que redundará en una mejor calidad de vida de los pacientes.

## Métodos de valoración

La psoriasis la podemos clasificar en leve, moderada o grave, y para poder valorar la gravedad, la evolución y la eficacia de los tratamientos es necesario tener escalas sencillas que nos permitan comparar de la manera más objetiva posible la extensión y la severidad de las mismas<sup>6</sup>. El índice de intensidad y gravedad de la psoriasis (PASI) es el instrumento de medida más utilizado<sup>7</sup> y para la medida de la superficie cutánea afectada se utiliza el *Body Surface Area* (BSA)<sup>6</sup>. Habitualmente la psoriasis se considera moderada-severa cuando los valores del PASI y el BSA son iguales o superiores a la cifra 10 y el 10%, respectivamente.

## Calidad de vida

El concepto de calidad de vida es muy amplio y abarca tanto aspectos físicos como psicológicos, intelectuales o sociales. Las enfermedades de la piel, entre ellas la psoriasis, pueden producir tanto deterioro y síntomas físicos como dolor y prurito, así como alteraciones del aspecto, todo ello con posibles repercusiones en el estado emocional, pudiendo ocasionar ansiedad o depresión, reducción de la atención o la memoria, e incluso provocar aislamiento social, malas relaciones escolares o en el trabajo y disminución de la capacidad para realizar actividades en el tiempo libre<sup>8,9</sup>.

La psoriasis es una condición severa que afecta negativamente la funcionalidad del paciente tanto física como emocional, social, sexual y económicamente, además de afectar a la visión que el entorno tiene del paciente<sup>10,11</sup>.

El absentismo laboral es un gran problema entre los pacientes con psoriasis, con cerca de un 60% más de bajas laborales, y supone una pérdida de unos 26 días anuales de trabajo en directa relación con su psoriasis<sup>12</sup>. En un estudio de la *National Psoriasis Foundation*, al menos el 75% de los pacientes creía que la psoriasis tenía un impacto moderado o intenso negativo en su calidad de vida (QOL)<sup>13</sup>. Otro estudio informaba de que al menos un 20% de los pacientes con psoriasis había pensado en el suicidio<sup>14</sup>. En un estudio, el deseo de muerte y la idea de suicidio estaban asociados con valoraciones altas de severidad de la psoriasis medida

por el paciente<sup>15</sup>; el 9,7% de los pacientes refería deseo de muerte y un 5,5% refería haber tenido ideas activas de suicidio. Aunque el síntoma psiquiátrico más frecuente es la ansiedad, un 5% puede presentar depresión con ideación suicida. Los pacientes con psoriasis suelen atribuir un brote al estrés, a dificultades psicológicas o a una reagudización de sus enfermedades psiquiátricas<sup>16</sup>. Diversos estudios han visto que el tratamiento de estos síntomas mejora el control de la enfermedad.

Se deben considerar tres dimensiones en la calidad de vida: bienestar subjetivo (percepción del individuo de su situación vital), salud (evaluación subjetiva y objetiva del estado físico y mental) y bienestar-prosperidad (factores objetivos del ambiente)<sup>17,18</sup>. El impacto en la calidad de vida se puede objetivar a través de diferentes tipos de cuestionarios; uno de los más utilizados es el índice de calidad de vida en Dermatología, que permite comparar el impacto de la enfermedad entre diferentes dermatosis<sup>19</sup>. Además, tenemos otros formularios específicos para valorar el impacto de la psoriasis como el *Psoriasis Disability Index*<sup>20</sup>, el *Psoriasis Quality of Life Questionnaire*<sup>21</sup> o el EUROPSO<sup>22</sup>. Prácticamente la mitad de los pacientes refieren frustración en el manejo de su enfermedad con los tratamientos convencionales, sobre todo en pacientes con cuadros severos o moderados. De hecho, en estos casos encontramos un fracaso terapéutico en un 10-50% de los casos. Además, estos tratamientos ocasionan alteraciones hasta en un 80% de los pacientes, de forma que las alteraciones más frecuentes son el aumento de enzimas hepáticas, la hipertensión, la hiperlipidemia, las alteraciones de la función renal y la fotosensibilidad<sup>23</sup>.

## Tratamiento y control

Para la psoriasis moderada y severa se deben emplear tratamientos por vía sistémica. En la actualidad podemos diferenciar dos tipos de terapias, las clásicas compuestas básicamente de fármacos administrados por vía oral y las nuevas terapias consistentes en fármacos biológicos de administración parenteral. La psoriasis es el paradigma de un trastorno inflamatorio crónico y recidivante que se creía exclusivamente limitado a la afectación cutánea y articular a modo de artritis seronegativa<sup>24</sup>, pero posteriormente se ha visto que esto no es así.

Las alteraciones inmunológicas presentes en la psoriasis parece que pueden desencadenar patologías asociadas a este estado inflamatorio. La respuesta Th1 presente en la psoriasis incluye activación de células T, células presentadoras de antígenos, liberación de citoquinas como INF-gamma, factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y interleuquina-2, así como elevación de marcadores sistémicos de la inflamación como la proteína C reactiva. El TNF alfa estimula la producción de moléculas de adhesión vascular endotelial y la pro-

ducción de citoquinas por linfocitos T y macrófagos además de estimular la proliferación de los queratinocitos. Se sabe que en casos de inflamación extensa y sostenida se producen consecuencias sistémicas<sup>25</sup>. Se ha visto que la psoriasis en sí misma y su tratamiento sistémico estimulan la aterogénesis incrementando el riesgo cardiovascular<sup>26</sup>, incluyendo el infarto de miocardio<sup>27</sup> y el riesgo de fallo cardíaco<sup>28</sup>. Así, se ha relacionado la severidad de las lesiones de psoriasis medidas por el BSA con un aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular, e incluso se ha relacionado un aumento del índice de fallecimientos de 1,3 debido a enfermedades cardiovasculares en pacientes con artritis psoriásica<sup>29</sup>.

Existen influencias genéticas, como ser portador del HLA-Cw0602, que favorecen una mayor predisposición a padecer complicaciones cardiovasculares que incluyen el infarto de miocardio<sup>30</sup>. Respecto a estos factores de riesgo cardiovascular, se ha visto en diferentes estudios que en la psoriasis moderada-severa existe un perfil lipídico deteriorado en comparación con los controles y éste, además, puede empeorarse con los tratamientos sistémicos clásicos<sup>31</sup>. Un interés especial merece la apolipoproteína E4 que está involucrada en el aclaramiento sanguíneo de los triglicéridos. Los individuos isomorfos para la ApoE4 tienden a tener niveles altos de colesterol, LDL y apolipoproteína B, con lo que presentan un alto riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca<sup>32</sup>. Diferentes estudios han visto que el riesgo coronario y el de desarrollo de síntomas de un síndrome metabólico están en relación con la duración de la enfermedad y su severidad<sup>28,33,34</sup>. También se ha visto que los pacientes con psoriasis tienen una mayor frecuencia de hipertensión arterial que la población general, parece que en relación al estado inflamatorio con liberación de endotelina y radicales del oxígeno y al uso de ciclosporina<sup>35,36</sup>, además de un estado de resistencia a la insulina y una mayor frecuencia de obesidad y hábito tabáquico<sup>37</sup>. Todo ello hace ver que, al igual que en pacientes con artritis reumatoide (AR), los pacientes con psoriasis tienden a desarrollar signos de afectación sistémica conocidos como síndrome metabólico. Éste incluye los factores de riesgo clásico cardíacos, como son la hipertensión, la obesidad, la diabetes y la hipercolesterolemia.

Asimismo, se ha encontrado una cierta relación entre la obesidad y la psoriasis, existiendo una correlación entre el aumento del índice de masa corporal y la psoriasis. Incluso se ha sugerido que una dieta baja en calorías mejoraría las lesiones de psoriasis.

El riesgo cardiovascular del paciente con psoriasis es un factor importante a tener en cuenta a la hora de decidir el tratamiento adecuado<sup>38</sup>.

## Tratamientos sistémicos clásicos

En el tratamiento de una enfermedad crónica como la psoriasis, una regla básica a tener en cuenta es la efectividad del tratamiento, la duración de esa efectividad y la seguridad.

Los fármacos sistémicos son en su mayoría fármacos en los que hay acumulada una gran experiencia basada en la práctica clínica diaria, con muchos pacientes/año de tratamiento, lo que implica un buen conocimiento de sus beneficios y riesgos. Pero es bien conocido que el mantenimiento de estos tratamientos durante largos períodos puede provocar que los riesgos superen a los beneficios, lo que ha llevado a desarrollar el concepto de terapia rotatoria<sup>39</sup>. Así, los pacientes mantienen el tratamiento con un fármaco hasta alcanzar los niveles predecibles de toxicidad, y en este punto cambian a otro tipo de terapia, disminuyendo los efectos tóxicos acumulativos. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo con las terapias tradicionales está limitado por sus efectos tóxicos potenciales hepáticos, renales, sobre la médula ósea y la posibilidad de teratogenia y malignidad<sup>40,41</sup>. Además, estos tratamientos antipsoriásicos se centran fundamentalmente en reducir el proceso inflamatorio en la piel y se olvidan de los efectos deletéreos del proceso inflamatorio sistémico acompañante<sup>25</sup>, que es responsable en sí mismo de un incremento del riesgo cardiovascular y de desarrollo de síndrome metabólico, riesgo que se incrementa con los efectos adversos de estos fármacos como la hipertensión y la hiperlipemia que pueden provocar la ciclosporina y los retinoides<sup>42,43</sup>.

Dentro de los fármacos sistémicos clásicos los utilizados más frecuentemente son:

### Metotrexate

El metotrexate (Mtx), un antagonista del ácido fólico, ha sido utilizado desde los años cincuenta en el tratamiento del psoriasis<sup>44</sup>. En psoriasis pustulosa, eritrodérmica y en la artropatía psoriásica es el fármaco de elección. Son frecuentes las náuseas, el dolor abdominal y la leucopenia. Los efectos secundarios más importantes son debidos a la toxicidad hepática. Se deben realizar controles periódicos de hemograma y bioquímica que incluyan enzimas hepáticas y función renal. Se aconseja la realización de una biopsia hepática cuando la dosis acumulada de Mtx sobrepasa 1,5 g. La elevación de las transaminasas por encima del 100% implica la suspensión del tratamiento temporal y si éstas permanecen elevadas durante más de 3 meses debe recomendarse una biopsia hepática. El Mtx reduce los niveles de folato en sangre, ocasionando una elevación de los niveles de homocisteína, que es un factor de riesgo cardiovascular independiente y está implicada en la aterogénesis<sup>45,46</sup>. Está contraindicado su empleo en el embarazo, ante fallo renal, hepatitis reciente, fibrosis hepática, alcoholismo, imposibilidad de buen control, úlcera péptica activa, infección y citopenias<sup>47</sup>.

### Retinoides sistémicos

Entre los retinoides de segunda generación, el más empleado es el acitretino, que modula la diferenciación de los que-

ratinocitos y disminuye el espesor de la capa córnea. La psoriasis pustulosa es la forma clínica que más rápidamente responde en monoterapia, mientras que con la psoriasis en placa estable los resultados son más lentos. Presenta como efectos secundarios el síndrome de hipervitaminosis A48, que aparece en todos los pacientes es dosis dependiente y reversible. Otros efectos son las artralgias y las mialgias, la teratogenia (se debe evitar el embarazo al menos durante 3 años tras finalizar el tratamiento), la hiperlipidemia y la elevación de enzimas hepáticas, lo que requiere controles periódicos<sup>49</sup>.

### Ciclosporina A

Es un inmunomodulador específico de las células T que inhibe la producción de citocinas, incluyendo la IL-2. Tiene un efecto rápido<sup>50</sup>. La ciclosporina A (CyA) debe emplearse como terapia intermitente<sup>51</sup>. De los efectos adversos, el más frecuente es la hipertensión, que afecta hasta al 10% de pacientes por su nefrotoxicidad dependiente de la dosis y el tiempo<sup>52,53</sup>. Otros efectos son cefalea, temblores, parestesias, náuseas, hipertrichosis, hiperplasia gingival, hiperlipemia, deterioro de la función renal y neoplasias cutáneas<sup>54</sup>. Se deben realizar controles periódicos de hemograma, bioquímica y tensión arterial. Los principales criterios de exclusión para la toma de CyA son la existencia de una función renal disminuida, hipertensión no controlada, la existencia de lesiones tumorales (presentes o anteriores) e inmunodeficiencia. Debe tenerse presente la fototerapia como factor de riesgo añadido al desarrollo de tumores cutáneos<sup>53</sup>.

### Fototerapia

La PUVA terapia oral es el método de fototerapia más utilizado en el manejo de los enfermos con psoriasis y está basada en la interacción entre la radiación UV y un agente fotosensibilizante químico, los psoralenos que se administran por vía oral o tópica. El 8-metoxipsoralén (8-MOP) es el más utilizado. Éste se metaboliza vía hepática, por lo que se requieren controles periódicos de función hepática<sup>54</sup> y una exploración oftalmológica periódica. La PUVA terapia oral tiene como efectos secundarios: náuseas (20%) y fotosensibilización permanente, por lo que es necesaria la protección ocular. Existe un aumento de la incidencia de carcinomas epidermoides y de melanomas<sup>55</sup>, pero no así de carcinomas basocelulares<sup>56</sup>. Está contraindicada en jóvenes por la alta permeabilidad del cristalino<sup>57</sup>.

## Fármacos biológicos

### Definición

Son productos creados por ingeniería genética, usando organismos vivos o componentes funcionales derivados a

partir de proteínas animales o humanas, con una alta complejidad estructural<sup>58</sup>. Están diseñados para bloquear selectivamente alguno de los pasos en el mecanismo inflamatorio de base inmunológica mediado por la activación de células T<sup>59</sup> que participan en la patogenia de la enfermedad<sup>60</sup>. Los fármacos empleados en Dermatología son etanercept, efalizumab, adalimumab e infliximab<sup>61</sup>.

### Perfil de seguridad y efectos adversos

El origen del fármaco condiciona los diferentes perfiles de eficacia y seguridad. Infliximab por su composición del 25% de murina empleado en largos períodos induce la producción de anticuerpos, lo que reduce su eficacia y aumenta la posibilidad de reacciones idiosincráticas, por lo que a menudo se emplea en combinación con otros fármacos inmunosupresores. Además produce lisis de los linfocitos mediada por complemento, lo que hace aumentar la posibilidad de infecciones por microorganismos intracelulares<sup>62</sup>. Se ha descrito una incidencia aumentada de linfomas en pacientes con AR tratados con etanercept, infliximab y adalimumab, aunque esta relación causal no está clara puesto que estos pacientes tienen una incidencia de linfomas superior a la población general<sup>63,64</sup>. Los tratamientos biológicos, en particular infliximab, etanercept y adalimumab, están asociados con un incremento del riesgo de tumores en general, siendo mayor con alefacept<sup>65</sup>. También hay que decir que los pacientes con psoriasis severa tienen más frecuencia de tumores, y en particular linfomas, que la población general y también podría atribuirse la presencia de tumores a los tratamientos clásicos previamente administrados<sup>66,67</sup>. El TNF alfa es un componente importante de la respuesta inmune, por lo que la administración de agentes anti-TNF como infliximab, adalimumab y etanercept conduciría a una inmunosupresión<sup>68</sup>. Con el empleo de fármacos biológicos, sobre todo fármacos anti-TNF, se ha descrito un aumento de infecciones, pero éstas ocurren más frecuentemente en pacientes con patologías crónicas tratados durante largos períodos con fármacos inmunosupresores. También se han descrito casos de citopenias<sup>69,70</sup>.

Informes sobre infecciones graves como tuberculosis (TBC) se han asociado con infliximab, etanercept y adalimumab, existiendo casos de fallecimiento con infliximab y etanercept<sup>60</sup>. Se debe realizar un *screening* en los pacientes previo al tratamiento para descartar infecciones graves<sup>71</sup> y tratar infecciones latentes. No se ha visto que efalizumab se asocie con un incremento de riesgo de TBC. La mayor parte de las infecciones graves asociadas al tratamiento con biológicos está en relación con la reactivación de infecciones latentes o infecciones activas<sup>64</sup>.

Los trastornos desmielinizantes, como la esclerosis múltiple, se han visto en asociación con etanercept e infliximab, por lo que la terapia anti-TNF alfa debe evitarse en pacientes con esclerosis múltiple conocida o trastornos relacionados<sup>63</sup>.

Datos preclínicos y clínicos precoces sugieren que el TNF alfa juega un papel en el desarrollo del fallo cardíaco congestivo<sup>72</sup>. El tratamiento con etanercept e infliximab se ha visto relacionado con la exacerbación del fallo cardíaco congestivo y se les ha atribuido su desarrollo en 47 casos<sup>73</sup>. Los tratamientos tradicionales y otras terapias biológicas, como efalizumab, no se han asociado con estos efectos adversos.

Los efectos secundarios más descritos con infliximab son las reacciones infusionales (16%), consistentes en fiebre, picor, urticaria e hipotensión<sup>74</sup>, así como las infecciones leves.

Etanercept es una proteína de fusión que se une al TNF alfa impidiendo su acción. Su efecto adverso más frecuentemente descrito es la reacción en el sitio de inyección (33%); las infecciones del tracto respiratorio superior son frecuentes, mientras que infecciones severas que requieren hospitalización son raras. Son infrecuentes los efectos adversos severos a largo plazo<sup>75</sup>. En estudios controlados durante un largo período (96 semanas) los efectos adversos fueron similares a los observados en tratamientos cortos<sup>76</sup>.

Efalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a la molécula CD11a de la superficie de los linfocitos T. Está diseñado específicamente para el tratamiento de la psoriasis sin artropatía al bloquear la migración de linfocitos T a la epidermis y prevenir su activación. Este bloqueo es reversible y no produce depleción linfocitaria<sup>77</sup>. Los estudios demuestran que efalizumab presenta un buen perfil de seguridad, con menos de un 55% de efectos adversos, entre los que los más frecuentes son cefalea, escalofríos, náuseas y mialgias, siendo más frecuentes las primeras semanas y manteniéndose estables o desapareciendo a partir de entonces<sup>78</sup>. También se han dado casos de trombocitopenia y anemia hemolítica<sup>79</sup>, pero no existe aumento de infecciones, tumores, efectos tóxicos acumulativos o aparición de anticuerpos neutralizantes<sup>80</sup>.

En relación a los fármacos anti-TNF y al perfil de riesgo cardiovascular, hay que decir que se ha visto que su uso prolongado produce un incremento de los niveles de HDL, lo que les conferiría un efecto cardioprotector<sup>81</sup>.

### Tratamiento a largo plazo (control)

No existen amplios estudios sobre el control de la enfermedad durante largos períodos de tiempo con fármacos tradicionales. Hasta el momento este criterio se ha empleado con los nuevos fármacos biológicos, siendo la mayoría de estudios a corto plazo (6 meses), a excepción de un estudio a 3 años con efalizumab. Por tanto, debido a la eficacia y seguridad de estos últimos, la idea de un tratamiento mantenido durante largo tiempo con el objetivo de controlar los síntomas clínicos se va imponiendo, existiendo un conocimiento limitado del uso de estos fármacos durante períodos de tiempo prolongados.

En un estudio de extensión con infliximab durante 26 semanas, el 50% de los pacientes mantenía una respuesta del

PASI 75, y no se evidenció aumento de los efectos adversos. La aparición de anticuerpos neutralizantes y la pérdida de eficacia se puede corregir con un aumento de la dosis. En este momento existen estudios para definir la eficacia-seguridad y determinar las dosis óptimas en el tratamiento a largo plazo de la psoriasis<sup>61</sup>.

Etanercept mantiene altas tasas de respuesta clínica de forma que el 60% de los pacientes alcanza el PASI 75 y mantiene la tasa durante todo el estudio. Un 83% de los pacientes tratados tiene una mejoría importante en el IDQL (> 5 puntos). Asimismo, se ha evidenciado que los pacientes en tratamiento continuo con etanercept mantienen la mejoría alcanzada en el PASI a la semana 12 sin modificar el perfil de seguridad<sup>82</sup>.

Con efalizumab los pacientes que alcanzan un PASI 75 o más a la semana 12 de tratamiento y mantienen e incluso mejoran la respuesta con el tratamiento continuado hasta la semana 24. Un estudio a 36 meses demuestra un mantenimiento de la eficacia sostenida e incluso un aumento durante el curso del tratamiento: en el mes 15 el 58% de los pacientes alcanza el PASI 75 y el 29%, el PASI 90<sup>83</sup>. En el análisis *as-treated*, entre los pacientes que habían recibido más de 3 años de terapia continuada con efalizumab (113), el 73% alcanzó el PASI 75 y el 40%, el PASI 90. Estos resultados sugieren que la terapia prolongada con efalizumab no sólo mantiene la respuesta clínica inicial, sino que mejora la respuesta en algunos pacientes a lo largo del tratamiento, sin aparición o aumento de los efectos secundarios. En la actualidad existe un estudio en marcha de vigilancia a 7 años en Europa<sup>84</sup>.

## Conclusiones

Las terapias tradicionales para la psoriasis están asociadas a severos efectos adversos en muchos pacientes. Existe una respuesta inadecuada, notificada como no modificación de la enfermedad o empeoramiento con tratamientos convencionales que oscila entre el 10 y el 50% y existe una contraindicación a la terapia convencional sistémica en un 9-22% de los pacientes<sup>23</sup>. El uso de terapia rotatoria con los períodos previsible de exacerbación de la enfermedad supone un estrés a los pacientes, lo que implica una importante disminución de su calidad de vida. Además, los efectos iatrogénicos de los tratamientos sistémicos para la psoriasis incrementan el riesgo cardiovascular debido al incremento de los niveles de homocisteína con el uso de Mtx y las alteraciones lipídicas y de tensión arterial asociadas al uso de ciclosporina y acitretino.

Existe aún la necesidad de desarrollo de tratamientos eficaces y seguros para pacientes con psoriasis moderada-severa<sup>85</sup>. Los fármacos biológicos representan un avance en el tratamiento tanto de la psoriasis como de la artropatía psoriásica. Aunque se emplean por vía subcutánea (o en infu-

sión), son fácilmente autoadministrables y debido a un elevado perfil de seguridad necesitan una monitorización escasa, lo que permite reducir el número de visitas al médico. Son altamente eficaces, proporcionan una respuesta rápida y están dirigidos específicamente a la patogénesis de la psoriasis, lo que permite su empleo durante largos períodos de tiempo con escasas contraindicaciones<sup>86</sup>. Son tratamientos relativamente caros y, dada la insatisfacción generalizada de los pacientes con las terapias tradicionales, la demanda de éstos es alta. Se necesitan estudios de fármaco-economía exhaustivos para valorar el coste-beneficio de estos tratamientos a largo plazo. Los fármacos biológicos representan además un importante paso en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con psoriasis. No hay estudios que comparen la eficacia de los tratamientos biológicos respecto a las terapias tradicionales ni comparativas entre los diferentes tratamientos biológicos. Es necesario definir de una forma clara los pacientes candidatos a estas terapias. Recientemente se han creado en algunos países unas guías clínicas para facilitar la seguridad y efectividad de la prescripción de los tratamientos biológicos<sup>87</sup>.

La reciente aparición de fármacos que nos permiten una administración prolongada con escasos efectos adversos, como son los biológicos, puede ofrecer a médico y paciente un buen control a largo plazo que minimiza las repercusiones sanitarias, psicosociales, económicas y personales de la enfermedad, favoreciendo también una mejora en la calidad de vida de estos enfermos.

#### Conflicto de intereses

El Dr. J. L. Sánchez Carazo declara haber recibido pagos por becas de los siguientes laboratorios: Serono, Wyeth, Schering-Plough y Abbott.

Los Dres. L. Martínez Casimiro y V. Alegre de Miguel declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Ferrandiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:20-3.
- Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:450-6.
- Karnoven J. HLA antigens in psoriasis with special reference to the clinical type, age of onset, exacerbation after respiratory infections and occurrence of arthritis. *Ann Clin Res*. 1975;7:310-1.
- Leczinsky CG. The incidence of arthropathy in a ten-year series of psoriasis cases. *Acta Derm Venereol*. 1948;28:483-7.
- Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest*. 2004;113:1664-75.
- Winterfield LS, Menter A, Gordon K, Gottlieb A. Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2: II87-92.
- Fredricksson T, Petterson U. Severe psoriasis oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157:238-44.
- Workstation P, Chosidow O. Instruments d'évaluation de la qualité de vie en dermatologie. *Ann dermatol Venereol*. 1999;126:176-80.
- Pouchot J. Evaluation de la qualité de vie des patients souffrant d'une affection chronique: principes de base. *Ann Dermatol Venereol*. 1999;126:162-7.
- Lewin Group. The Burden of Skin Diseases 2005. The Society for Investigative Dermatology and the American Academy of Dermatology Association. 2005.
- Javitz HS, Ward MM, Farber E, Nail L, Vallow SG. The direct cost of care for psoriasis and psoriatic arthritis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:850-60.
- Feldman SR, Fleischer AB Jr, Reboussin DM, Rapp SR, Bradham DD, Exum ML, et al. The economic impact of psoriasis increases with psoriasis severity. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:564-9.
- National Psoriasis Foundation Benchmark Survey. [Acceso: 3 abril 2006]. Disponible en: [http://www.psoriasis.org/files/pdfs/press/npf\\_survey.pdf](http://www.psoriasis.org/files/pdfs/press/npf_survey.pdf)
- Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol*. 2001;137:280-4.
- Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Kirby S, Ellis CN. Suicidal ideation in psoriasis. *Int J Dermatol*. 1993;32:188-90.
- Griffiths CE, Richards HL. Psychological influences in psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:338-42.
- Guillet G. Evaluation de la qualité de vie: de la santé publique à la dermatologie. *Ann Dermatol Venereol*. 1999;26:120-3.
- Cribier B. Qualité de vie en dermatologie: limites et incertitudes. *Ann Dermatol Venereol*. 1999;126:181-3.
- Finlay AY, Khan GK. Dermatology life Quality Index (DLQI) a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:210-6.
- Finlay AY, Kelly SE. Psoriasis-an index of disability. *Clin Exp Dermatol*. 1987;12:8-11.
- Mukhtar R, Choi J, Koo JYM. Quality of life issues in psoriasis. *Dermatol Clin*. 2004;22:389-95.
- Dubertret L, Salonen SH. The EUROPSO patients survey: Second phase results on quality of life, treatment and satisfaction. European Congress on psoriasis. Paris, France; 21-24 October; 2004.
- Christophers E, Griffiths CEM, Gaitanis G, van de Kerkhof P. The unmet treatment need for moderate to severe psoriasis: results of a survey and chart review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:921-5.
- Winchester R. Psoriatic arthritis. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology in general medicine*, 4th ed. New York: McGraw-Hill Book Company; 1993. p. 515-27.
- Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJG, Neumann HAM. Infavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis*. 2007;190:1-9.
- Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2006;144:249-56.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-95.

28. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:982-6.
29. Wong K, Gladman DD, Usted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I Causes and risk of death. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1868-72.
30. Gudjonsson JE, Karason A, Ranarsdottir EH. Distinct clinical differences between HLA-Cw0602 positive and negative psoriasis patients-an analysis of 1019 HLA-C and HLA-B typed patients. *J Invest Dermatol.* 2006;126:740-5.
31. Reynoso-von Drateln C, Martinez-Abundis E, Balcazar-Munoz BR, Bustos-Saldana R, Gonzalez-Ortiz M. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:882-5.
32. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2002;155:487-95.
33. Mallbrish L, Akre O, Granah F, Yin L, Lindelof B, Ekblom A, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:225-30.
34. Naldi L, Parazzini F, Brevi A, Peserico A, Veller Fornasa C, Grosso G, et al. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1992;127:212-7.
35. Bonifati C, Mussi A, Carducci M, Pittarello A, D'Auria L, Venuti A, et al. Endothelin-1 levels are increased in sera and lesional skin extracts of psoriatic patients and correlate with disease severity. *Acta Derm Venereol.* 1998;78:22-6.
36. Sowers JR. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med.* 2002;346:1999-2001.
37. Gupta MA, Gupta AK, Wateel GN. Cigarette smoking in men may be a risk factor for increased severity of psoriasis of the extremities. *Br J Dermatol.* 1996;135:859-60.
38. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 Update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation.* 2002;106:388-91.
39. Weinstein GD, White GM. An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:454-9.
40. Kuijpers ALA, van de Kerkhof PCM. Risk-benefit assessment of methotrexate in the treatment of severe psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1:27-39.
41. Grossman RM, Chevret S, Abi-Rached J, Blanchet F, Dubertret L. Long term safety of cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1996;132:623-9.
42. Lebowhl M, Drake L, Menter A, Koo J, Gottlieb AB, Zanolli M, et al. Consensus conference: acitretin in combination with UVA or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:544-53.
43. Lebowhl M, Ellis C, Gottlieb A, Koo J, Krueger G, Linden K, et al. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:464-75.
44. Gubner R. Effect of aminopterin on epithelial tissues. *Arch Dermatol.* 1951;64:698-9.
45. Dierkes J, Westphal S. Effect of drug on homocysteine concentrations. *Semin Vasc Med.* 2005;5:124-39.
46. Clarke R, Lewington S. Homocysteine and coronary heart disease. *Semin Vasc Med.* 2002;2:391-9.
47. Greaves MW, Weinstein GD. Treatment of psoriasis. *N Engl J Med.* 1995;332:581-8.
48. Gollnick HPM, Bonnekoh B. Topical and systemic retinoids. En: Van de Kerkhof PCM, editor. *Textbook of psoriasis.* Oxford: Blackwell Science Ltd.; 1999. p. 233-57.
49. Brecher AR, Orlow SJ. Oral retinoid therapy for dermatologic conditions in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:171-82.
50. Van de Kerkhof PCM. *Textbook of psoriasis.* Oxford: Blackwell Science Ltd.; 1999.
51. Ho VC, Griffiths CE, Berth-Jones J, Papp KA, Vanaclouha F, Dauden E, et al. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:643-51.
52. Mihatsch MJ, Wolff K. Consensus conference on cyclosporin for psoriasis. *Br J Dermatol.* 1992;126:621-3.
53. Garcia-Bustinduy M, Escoda M, Guimera FJ, Sáez M, Dorta S, Fagundo E, et al. Safety of long-term treatment with cyclosporin A in resistant chronic plaque psoriasis: a retrospective case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:169-72.
54. McClure SL, Valentine J, Gordon KB. Comparative tolerability of systemic treatments for plaque-type psoriasis. *Drug Saf.* 2002;25:913-27.
55. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). *N Engl J Med.* 1997;336:1041-5.
56. Stern RS, Liebman EJ, Vakeva L. Oral psoralen and ultraviolet-a light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1278-84.
57. Cox NH, Jones SK, Downney DJ, Tuyp EJ, Jay JL, Moseley H, et al. Cutaneous and ocular side-effects of oral phototherapy: results of an 8-year follow-up study. *Br J Dermatol.* 1987;116:145-52.
58. Biological Products: General. 21.C.F.R. Sect 600.3; 2005.
59. Nacional Psoriasis Foundation (página en Internet). Portland, OR: NPF;c2005 (citado octubre 2005). Disponible en: <http://www.psoriasis.org/treatment/psoriasis/biologics/about.php>
60. Enbrel (etanercept). Thousand Oaks (CA): Immunex Corporation; 2004.
61. van de Kerkhof PC. Consistent control of psoriasis by continuous long-term therapy: the promise of biological treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:639-50.
62. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralising agent. *N Engl J Med.* 2001;345:1098-104.
63. Mikuls T, Weaver AL. Lessons learned in the use of tumour necrosis factor-alpha inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Rheum Rep.* 2003;5:270-7.
64. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf.* 2004;27:307-24.
65. Amevive (alefacept). Cambridge, MA: Biogen Inc; 2003.
66. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2001;137:778-83.
67. Gelfand JM, Berlin J, van Voorhees A, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003;139:1425-9.

68. Ortonne JP. Redefining clinical response in psoriasis: targeting the pathological basis of disease. *J Drugs Dermatol.* 2004;3:13-20.
69. Kuruwilla J, Leitch HA, Vickars LM, Galbraith PF, Li CH, Al-Saab S, et al. Aplastic anemia following administration of a tumour necrosis factor alpha inhibitor. *Eur J Haematol.* 2003;71:396-8.
70. Vidal F, Fontova R, Richart C. Severe neutropenia and thrombocytopenia associated with infliximab. *Ann Intern Med.* 2003;139:W-W63.
71. Gottlieb AB. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49 Suppl:S112-7.
72. US FDA. FDA Arthritis Advisory Committee briefing document. Remicade (infliximab): efficacy and safety review, 2003 Mar 4 [online] [acceso: 30 Nov 2005]. Disponible en: [http://www.f-da.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/393061\\_02\\_A-Abbott\\_Humira.html](http://www.f-da.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/393061_02_A-Abbott_Humira.html)
73. Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med.* 2003;138:807-11.
74. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:601-8.
75. Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2006;10:iii-iv, xiii- xvi, 1-239.
76. Tying S, Poulin Y, Langley R, Gordon K, Gottlieb A, Dunn M, et al. A 96 week phase 3 study of safety and efficacy of etanercept 50 mg twice weekly in patients with psoriasis. 64th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. San Francisco; 2006, March 3-7.
77. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet.* 2003;361:1197-204.
78. Lebwohl M, Tying S, Hamilton TK, Coth D, Glazer S, Tawfik N, et al. A novel targeted T-cell modulator efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349:2004-13.
79. Sheinfeld N. Efalizumab: a review of events reported during clinical trials and side effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5: 197-209.
80. Barde C, Thielen AM, Kuenzli S, Saurat JH. Treatment of plaque psoriasis by sequential therapy with two "biologics": the "hit and run" approach, a report of two cases. *Br J Dermatol.* 2006;155:211-3.
81. Irace C, Mancuso G, Fiaschi E, Madia A, Sesti G, Gnasso A. Effect of anti TNFalpha therapy on arterial diameter and wall shear stress and HDL cholesterol. *Atherosclerosis.* 2004;177:113-8.
82. Elewski B, Strober B, Tying S, et al. Etanercept 50 mg once a weekly sustains safety and efficacy for up to 96 weeks in plaque psoriasis patients. 15th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Rhodes, Greece; 2006, Oct 4-8.
83. Cather JC, Menter A. Efalizumab; continuous therapy for chronic psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2005;5:393-403.
84. Gottlieb AB, Gordon KB, Hamilton TK. Maintenance of efficacy and safety with continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. Poster (4). 63th Annual Meeting of American Academy of Dermatology. New Orleans, LA: Feb 18-22, 2005.
85. Pearce DJ, Higgins KB, Stealey KH, Balkrishnan R, Crane MM, Camacho F, et al. Adverse events from systemic therapies for psoriasis are common in clinical practice. *J Dermatolog Treat.* 2006;17:288-93.
86. Sterry W, Barrer J, Boehncke W, Bos JD, Chimenti S, Christophers E, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: Internacional Consensus Conference. *Br J Dermatol.* 2004;151:3-17.
87. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler D, et al. British Association of Dermatologists. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol.* 2005;153:486-97.