

¿Cuál es el paciente candidato a tratamiento con efalizumab y por qué?

L. Puig

Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Resumen. Con el advenimiento de las terapias biológicas, el control mantenido a largo plazo de la psoriasis se está convirtiendo en una realidad, y conlleva en algunos pacientes una significativa mejoría en la calidad de vida por el blanqueamiento persistente de la enfermedad, que resultaba anteriormente muy difícil de obtener. Efalizumab, un anticuerpo recombinante IgG₁ anti-CD11a aprobado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica moderada a grave, ostenta un excelente perfil de seguridad y sus resultados terapéuticos en la práctica clínica han superado las expectativas basadas en los ensayos clínicos. A las 12 semanas de tratamiento (momento en que debe evaluarse su eficacia) puede esperarse una respuesta del índice de intensidad y gravedad de la psoriasis (PASI) 75 en el 35-40% de los pacientes y una respuesta PASI 50 en dos tercios de los mismos; este grado de mejoría puede mantenerse e incluso aumentar en el 80% de los pacientes, llegando a conseguirse un práctico blanqueamiento en más del 40% de los pacientes que continúan el tratamiento a lo largo de varios años. Pueden aparecer exacerbaciones localizadas transitorias, especialmente al principio del tratamiento, pero generalmente pueden manejarse mediante la combinación con otro tratamiento. También pueden desarrollarse brotes inflamatorios generalizados, especialmente en los pacientes con una respuesta escasa o nula, que requieren tratamiento con un fármaco sistémico de inicio de efecto rápido, puesto que pueden preceder al desarrollo de rebotes, que pueden adquirir una morfología eritrodérmica o pustular o acompañarse de artritis, y tienden a aparecer tras la retirada brusca del fármaco. Una adecuada selección de los pacientes puede maximizar las posibilidades de éxito: los pacientes sin artritis y con formas estables, extensas y no inflamatorias de la enfermedad tienden a ser los mejores candidatos, pero se debe prestar especial atención a la administración de agentes sistémicos en pautas de transición cuando se introduce o se retira efalizumab. El criterio clínico es fundamental para optimizar los resultados terapéuticos con efalizumab, que puede constituir un reto atractivo pero también una opción terapéutica especialmente satisfactoria cuando se plantea el control a largo plazo de la enfermedad.

Palabras clave: psoriasis, efalizumab, biológicos.

WHICH PATIENT IS A CANDIDATE FOR TREATMENT WITH EFALIZUMAB AND WHY?

Abstract. With the coming of the biological therapies, long-term maintained control of psoriasis is becoming a reality and means a significant improvement in the quality of life in some patients with persistent clearing of the disease. This result was difficult to obtain previously. Efalizumab, a recombinant IgG₁ anti-CD11a antibody approved for the treatment of psoriasis in moderate-to-severe chronic plaques, has an excellent safety profile and its therapeutic results in the clinical practice have surpassed the expectations based on the clinical trials. At 12 weeks of treatment (when its efficacy should be evaluated), a PASI 75 response can be expected in 35 to 40% of the patients and a PASI 50 response in two thirds of them. This degree of improvement may be maintained and may even increase in 80% of the patients, making it possible to achieve an almost complete clearing in more than 40% of the patients who continue the treatment over several years. Localized, transitory exacerbations may appear, especially in the beginning of the treatment, but these can generally be managed in combination with another treatment. There may also be generalized inflammatory outbreaks, especially in patients with scarce or null response, who require treatment with a rapid effect systemic drug at the onset.

Correspondencia:
Luis Puig.
Servicio de Dermatología.
Hospital de la Santa Creu y Sant Pau.
Sant Antoni Maria Claret, 167.
08025 Barcelona. España.

lpuig@santpau.es

This is because they may be a prelude to the development of rebounds, that may acquire an erythrodermic or pustular morphology or be accompanied by arthritis, and which tend to appear after the sudden withdrawal of the drug. An adequate selection of the patients may maximize the possibilities of success. Patients without arthritis and with stable, extensive and non-inflammatory forms of the disease tend to be the best candidates. Special attention should be given to the administration of systemic agents in transition regimes when efalizumab is introduced or withdrawn. The clinical criteria is fundamental to optimize the therapeutic results with efalizumab, that may be an attractive challenge but may also be an especially satisfactory therapeutic option when long-term control is the disease is proposed.

Key words: psoriasis, efalizumab, biological therapies.

Los tratamientos biológicos constituyen una clase terapéutica formada por proteínas de origen animal; inicialmente recibieron esta denominación (que los distinguía de los fármacos de origen vegetal o químico) los sueros y las globulinas de diversos orígenes. Sin embargo, los nuevos miembros del grupo son en su mayoría anticuerpos o proteínas de fusión con fragmentos de inmunoglobulina generados mediante técnicas de ingeniería genética y producidos en tanques de cultivo celular o bacteriano (cuyo empleo permite rebajar costos de producción).

Los tratamientos biológicos están diseñados para actuar interfiriendo con los mecanismos patogénicos de la enfermedad y con una mínima toxicidad específica de órgano, tanto a corto como a largo plazo. Por este motivo, los tratamientos biológicos actualmente disponibles y en desarrollo parecen idóneos para un control a largo plazo de la psoriasis, superando el abordaje terapéutico convencional (cíclico o rotacional), que se justificaba por la toxicidad inherente a los tratamientos sistémicos previamente disponibles.

Efalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, producido en células de ovario de hámster chino, modificadas por ingeniería genética. Se trata de una inmunoglobulina kappa IgG₁ que contiene secuencias de la región constante humana, junto a otras secuencias complementarias de la región determinante de las cadenas murinas ligeras y pesadas, que está dirigida contra la molécula CD11a, presente en la superficie de los linfocitos T. La proteína CD11a, en combinación con la CD18, forma el antígeno asociado a la función linfocitaria 1 (LFA-1) que interviene de forma crítica en la adhesión de los linfocitos T a otros tipos celulares. La unión de efalizumab a la CD11a bloquea la interacción entre el LFA-1 y la molécula de adhesión intracelular 1, su ligando en la superficie de las células presentadoras de antígeno, las células del endotelio vascular y los queratinocitos. Por consiguiente, se impide que los linfocitos T que intervienen en la patogenia de la psoriasis se activen en los ganglios linfáticos y la piel y se unan al endotelio vascular para emigrar a la piel¹. Recientemente se ha descrito un mecanismo de acción complementario de efalizumab, pues en los pacientes que responden al trata-

miento disminuye la infiltración cutánea por células dendríticas CD11c+ que expresan sintetasa de óxido nítrico y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)².

Parámetros de eficacia

Los datos de eficacia y seguridad del empleo de efalizumab que han justificado su aprobación por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicinal Evaluation Agency* (EMA) se basan en los resultados de ensayos pivotaes, a los que cabe añadir los de algunos estudios abiertos a largo plazo. Los datos más relevantes correspondientes a efalizumab se resumen en la tabla 1.

Los parámetros de eficacia más importantes desde el punto de vista de las autoridades sanitarias son el índice de intensidad y gravedad de la psoriasis (PASI) 75 (porcentaje de pacientes que alcanzan una mejoría del 75% o superior con respecto al PASI basal) a las 12 y 24 semanas, aunque también es importante la información sobre los porcentajes de pacientes que alcanzan una mejoría del 50% (PASI 50) o 90% (PASI 90). A partir de estos datos, incluso en ausencia de ensayos comparativos, pueden inferirse algunas apreciaciones comparativas entre biológicos, aunque para tener una visión completa de la respuesta de estos pacientes al tratamiento, incluso en el contexto de un ensayo clínico, sería interesante disponer de datos adicionales acerca del porcentaje de pacientes que empeoran, así como del porcentaje de pacientes que recaen, el tiempo medio hasta la recaída y el seguimiento a largo plazo, que normalmente no se incluyen en las publicaciones o bien se obtienen a partir de estudios abiertos a largo plazo. Otro dato interesante es el número de pacientes que es necesario tratar para conseguir un resultado determinado (NNT), correspondiente al inverso de la diferencia entre el tanto por uno de pacientes que consiguen el objetivo primario (éxito) con el tratamiento o con el placebo. Para determinar el NNT se calcula la diferencia en porcentaje entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo, se convierte el resultado en tanto por uno y se calcula el inverso; normalmente el resultado se redondea a un íntegro (para no expresar el resul-

Tabla 1. Resultados combinados de los ensayos controlados con placebo a 12 semanas

	Pariser et al ⁸	
	Efalizumab 1 mg/kg	Efalizumab 2 mg/kg
N	763	409
Placebo	479	
PASI 50 frente a placebo	57,0 frente a 14,6	54,5 frente a 14,6
PASI 75 frente a placebo	27,9 frente a 3,8	27,6 frente a 3,8
PASI 90 o PGA 0 o 1 (efalizumab) frente a placebo	25,2 frente a 3,1	22,5 frente a 3,1
NNT PASI 50	2,4	2,5
NNT PASI 75	4,1	4,2
NNT PASI 90	4,5	5,2

NNT: número necesario de tratamientos para conseguir un resultado;
PASI: índice de intensidad y gravedad de la psoriasis; PGA: *Psoriasis
Global Assessment*.

Elaboración propia a partir de la cita bibliográfica 3.

tado en “fracciones de paciente”) o se expresa con un solo decimal. Así, por ejemplo, a partir de los datos agrupados de tres ensayos de fase III en los que se incluyeron 1.651 pacientes³ pueden calcularse los NNT para conseguir una mejoría del 75% o superior (respuesta del PASI 75) o del 50% o superior (respuesta del PASI 50) con respecto al PASI basal a las 12 semanas de tratamiento: alcanzaban un PASI 75 el 27,9% de los pacientes, y un PASI 50 el 56,1% de los pacientes tratados con efalizumab, siendo los porcentajes correspondientes en pacientes del grupo tratado con placebo del 3,8 y el 14,6% respectivamente; por consiguiente, los NNT correspondientes son 4 (4,1) y 2 (2,4), respectivamente. En la tabla 1 se detallan los datos combinados de eficacia referentes a efalizumab³.

Aunque existe una gran variabilidad interindividual (48%) en el aclaramiento aparente del efalizumab⁴, el ajuste de la dosis de acuerdo al peso determina concentraciones séricas similares del fármaco en la fase de meseta (semana 12). El peso, la presencia de obesidad, la edad, el sexo o el PASI basal tienen un efecto modesto, desde el punto de vista farmacocinético⁴, y no afectan significativamente al porcentaje de pacientes que alcanzan un PASI 75 a largo plazo en períodos de tratamiento de hasta 144 semanas⁵; sin embargo, en las primeras 24 semanas de tratamiento parece observarse una tendencia a una menor respuesta en el grupo de pacientes de edades comprendidas entre 40 y 55 años.

Los ensayos clínicos no reflejan adecuadamente la realidad de la práctica cotidiana. En el caso de los tratamientos biológicos para la psoriasis, los criterios de entrada normal-

mente incluyen la presencia de psoriasis en placas moderada a grave, con un PASI igual o superior a 10 (12 en algunos casos), con un período de lavado de 4 semanas, pero no establecen por lo general otros criterios tales como falta de respuesta a otros tratamientos. La ficha técnica europea aprobada por la EMEA establece que efalizumab está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas, crónica, moderada o grave, en los que ha fracasado la respuesta, o tienen una contraindicación o intolerancia, a otros tratamientos sistémicos, que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA. Los datos del estudio *Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva) (CLEAR)*⁶ indican que la respuesta de los pacientes “con necesidades altas” (con falta de respuesta, contraindicación o intolerancia a dos o más tratamientos sistémicos), que se incluirían en la indicación de la ficha técnica, presentan una respuesta similar a las de la población completa del estudio. En la tabla 2 se detallan los parámetros de eficacia calculados a partir de los datos de la publicación de Dubertret et al⁶. Por otra parte, en la mayoría de los casos reales, en el momento en que se toma la decisión de iniciar un tratamiento biológico los pacientes se encuentran bajo tratamiento sistémico, y la recaída al suspender este último puede ser más rápida que el inicio de la respuesta del biológico elegido que en el caso de efalizumab se observa generalmente a partir de la semana 12, y en algunos pacientes puede ser más tardía. Por este motivo es una práctica aconsejable⁷ mantener el tratamiento previo durante un período de transición de entre 6 y 12 semanas de duración, según criterio del prescriptor, aunque no existen datos de ensayos que permitan tener pautas claras en este sentido.

Criterios de selección

En la elección de un tratamiento biológico, y en concreto en el caso de efalizumab, deben tenerse en cuenta las contraindicaciones presentes en la ficha técnica, que deben descartarse mediante anamnesis o pruebas complementarias pertinentes, a saber: hipersensibilidad a efalizumab o a cualquiera de los excipientes, historia de tumores malignos (generalmente se entiende que en los últimos 5 años, con la excepción del cáncer cutáneo distinto del melanoma), tuberculosis activa u otras infecciones graves no tratadas o inmunodeficiencia. Constituye una práctica habitual solicitar una serie de pruebas complementarias genéricas (hemograma y analítica estándar, serología de VIH y hepatitis crónica [B y C], radiografía de tórax y Mantoux) cuando se considera el tratamiento biológico en un paciente con psoriasis, antes de seleccionar el más adecuado.

En la ficha técnica se considera como contraindicación del tratamiento con efalizumab la presencia de formas específicas de psoriasis, tales como psoriasis en gotas, eritrodermia psoriásica o psoriasis pustulosa, como única forma o forma predominante de psoriasis. En realidad, la princi-

Tabla 2. Datos de eficacia en pacientes con necesidades altas comparados con el resto de pacientes incluidos en el estudio CLEAR, calculada a partir de los datos de Dubertret et al⁶

		Necesidades altas		Sin necesidades altas		Total de pacientes	
		Placebo	Efalizumab	Placebo	Efalizumab	Placebo	Efalizumab
PASI 50	n	22	178	16	106	38	284
	Total	184	342	80	187	264	529
	Porcentaje	12,0	52,0	20,0	56,7	14,4	53,7
	IC 95%	7,6-17,5	46,6-57,4	11,9-30,4	49,3-63,9	10,4-19,2	49,3-58,0
	NNT	2,5		2,7		2,5	
	OR	8,0		5,2		6,9	
	IC 95%	4,9-13,1		2,8-9,7		4,7-10,1	
PASI75	n	5	101	6	65	11	166
	Total	184	342	80	187	264	529
	Porcentaje	2,7	29,5	7,5	34,8	4,2	31,4
	IC 95%	0,9-6,2	24,8-34,7	2,8-6,4	28,0-42,0	2,1-7,3	27,4-35,5
	NNT	3,8		3,7		3,7	
	OR	15,0		6,6		10,5	
	IC 95%	6,0-37,6		2,7-15,9		5,6-19,8	
PGA estático 0 o 1 (blanqueado o excelente)	n	5	73	4	65	9	138
	Total	184	342	80	187	264	529
o excelente)	Porcentaje	2,7	21,3	5,0	34,8	3,4	26,1
	IC 95%	0,9-6,2	17,1-26,1	1,4-12,3	28,0-42,1	1,6-6,4	22,4-30,1
	NNT	5,2		3,4		4,4	
	OR	9,7		10,1		10	
	IC 95%	3,8-24,5		3,5-28,9		5,0-20,0	

IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario de tratamientos para conseguir un resultado; OR: odds ratio o cociente de proporciones; PASI: índice de intensidad y gravedad de la psoriasis; PGA: *Psoriasis Global Assessment*.
Elaboración propia a partir de la cita bibliográfica 6.

pal característica que define una subpoblación con riesgo de fracaso –entendido como respuesta inferior a un PASI 50 a las 12 semanas y exacerbaciones graves o rebotes (PASI \geq 125% del basal) o cambios de morfología a psoriasis eritrodérmica o pustulosa– es la presencia de una psoriasis “inestable”⁸, que representaría una contraindicación relativa. En opinión del autor, psoriasis inestable es aquella que requiere tratamiento sistémico de forma continuada durante la mayor parte del tiempo en el transcurso de los últimos meses previos a la introducción de efalizumab u otro agente biológico, en especial en aquellos pacientes que al suspender el tratamiento sistémico (incluyendo biológicos) presentan recaídas muy rápidas (en 4-6 semanas, con inicio 2 semanas después de retirar el tratamiento). Por lo general, se trata de pacientes que han recibido varios ciclos de tratamiento con ciclosporina o son dependientes de este fármaco.

Sin embargo, en algunos de estos pacientes puede intentarse el tratamiento con efalizumab manteniendo el tratamiento previo (transición) o combinándolo temporalmente (3 meses) con un fármaco como metotrexato a la dosis de 15-20 mg semanales⁸, aunque la ficha técnica del producto no recomienda este tipo de asociación.

Otro parámetro para valorar la inestabilidad de la psoriasis es el componente inflamatorio (eritema) de la enfermedad al inicio del tratamiento, que habitualmente no es objeto de valoración independiente en los ensayos clínicos (o no se publican los resultados, aunque por lo que respecta a la evaluación de la respuesta al tratamiento con efalizumab, el PASI es más sensible que la evaluación independiente de cualquiera de los parámetros de gravedad⁹).

En opinión del autor, aquellos pacientes en los que la psoriasis está empeorando (según el PASI o cualquier otro

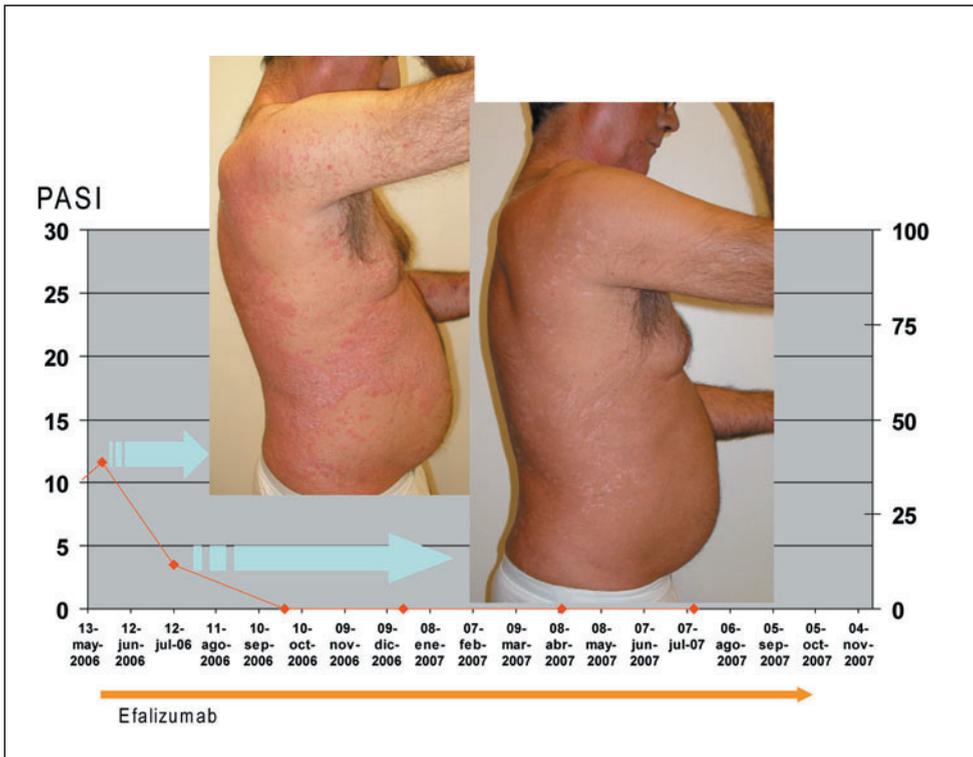


Figura 1. Algunos pacientes con psoriasis en placas extensa pero poco inflamatoria e infiltrada pueden conseguir excelentes resultados; destaca el mantenimiento de la respuesta, incluso en pacientes con fracaso previo a tratamiento con agentes anti-factor de necrosis tumoral. PASI: índice de intensidad y gravedad de la psoriasis.

parámetro clínico de evaluación global) de forma rápida o los que presentan lesiones más inflamatorias (componente eritematoso), pruriginosas o dolorosas, con bordes netamente activos, requieren un efecto terapéutico más rápido que el que puede ofrecer efalizumab, mientras que los pacientes con formas extensas pero poco infiltradas y poco inflamatorias de psoriasis (que se dan a menudo en pacientes de mayor edad) parecen presentar una respuesta mejor⁸ o más rápida¹⁰ a efalizumab.

Otro criterio de selección de pacientes que generalmente milita en contra del tratamiento con efalizumab es la coexistencia de artropatía psoriásica, por el nulo efecto de efalizumab sobre la misma¹¹. Aunque la aparición de artralgias e incluso de artritis *de novo* (generalmente en el contexto de exacerbaciones de la psoriasis) en pacientes tratados con efalizumab constituye una experiencia clínica relativamente frecuente⁷, en los ensayos clínicos efectuados la incidencia de este acontecimiento adverso (1,8%, según la ficha técnica) no difiere de (o es incluso inferior a) la de los pacientes a los que se administró placebo¹².

Por el contrario, la presencia de una tuberculosis latente (Mantoux positivo) favorece la prescripción de efalizumab, puesto que no es necesario instaurar quimioprofilaxis ni esperar a que haya transcurrido un mes de la misma antes de iniciar el tratamiento en estos pacientes. En los ensayos clínicos efectuados, al igual que en los estudios de seguridad y seguimiento posteriores a la comercialización del fármaco, no se ha detectado una señal indicativa de un aumento del

riesgo de infecciones, linfomas o neoplasias en los pacientes tratados con efalizumab, por lo que podría ser de elección en los pacientes que por razones de edad, comorbilidades o tratamientos concomitantes pueden presentar un riesgo incrementado de estos acontecimientos adversos, en especial si se emplea un bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF).

La falta de respuesta al tratamiento bloqueante del TNF puede ser otro criterio de selección para el tratamiento con efalizumab en algunos pacientes con psoriasis (fig. 1), en quienes el componente inflamatorio mediado por el TNF podría no ser patogenéticamente tan importante como el influjo lesional y la interacción del LFA-1 de los linfocitos T con sus dianas moleculares.

Existen datos anecdóticos y pequeñas series que sugieren un posible efecto terapéutico de efalizumab en la psoriasis palmoplantar (fig. 2). Recientemente han sido publicados los datos del primer ensayo clínico en pacientes con psoriasis en placas de localización palmoplantar; casi un tercio de los 52 pacientes tratados con efalizumab consiguieron un blanqueamiento completo o casi completo^{13,14}.

Justificación del tratamiento a largo plazo

Aunque la duración de los ensayos clínicos disponibles generalmente se limita a 12 semanas, existen datos que apoyan la posibilidad de plantear el empleo de efalizumab

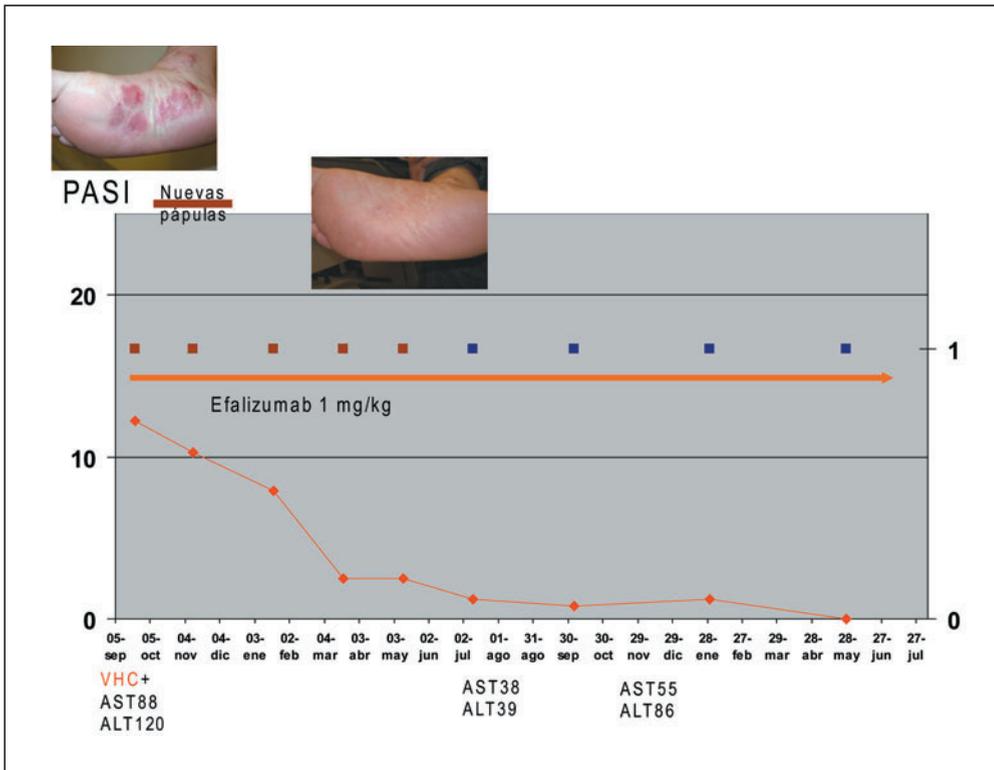


Figura 2. La respuesta de la afectación palmoplantar constituye una característica llamativa en un porcentaje significativo de pacientes (entre el 50 y más del 80%). PASI: índice de intensidad y gravedad de la psoriasis.

como tratamiento cíclico. En un estudio abierto de fase III¹⁵ se retrataron 365 pacientes (de los que 282 habían recibido al menos 12 semanas de tratamiento en un primer ciclo, alcanzando un PASI 50 el 73,8%) al cabo de por lo menos 35 días después de finalizar el primer ciclo. La tasa de respuesta a las 12 semanas de retratamiento en estos pacientes fue del 56,9% (PASI 50), y alcanzaron un PASI 75 el 25,3% de los pacientes, con una mejoría promedio del 51,2% con respecto al PASI basal. En el estudio CLEAR, la retirada del tratamiento a las 12 semanas en los pacientes que habían alcanzado un PASI 75 produjo una recaída al cabo de una mediana de 2 meses; aunque la reintroducción del tratamiento tenga una eficacia similar a la del primer curso de tratamiento en cuanto al promedio de mejoría relativa del PASI¹⁶, la presencia de actividad significativa durante por lo menos 12 semanas, una vez se ha conseguido una eficacia de PASI 75, no parece una situación deseable en el contexto de la práctica clínica habitual. En cualquier caso, debe tenerse en cuenta que el porcentaje de pacientes que alcanzan un PASI 75 y sufren una recaída a las 12 semanas de la retirada del fármaco es del 86%¹⁷.

En cualquier caso, la decisión de iniciar un tratamiento con efalizumab implica por lo general un compromiso a largo plazo, puesto que en caso de que se produzca una buena respuesta inicial, ésta tiende a mantenerse durante 3 años de tratamiento continuado; el paciente generalmente no está dispuesto a abandonar el tratamiento, y por las ca-

racterísticas de seguridad del fármaco no es necesario interrumpirlo en caso de cirugía intercurrente. Los datos de eficacia de tratamientos a largo plazo proceden de estudios abiertos en los que se computan pacientes en tratamiento, con un sesgo de selección hacia los “buenos respondedores”, pero existen datos de seguimiento hasta 27 meses de una cohorte de 339 pacientes, de los que 290 entraron en una fase abierta de tratamiento de mantenimiento¹⁸, en los que se observa una respuesta mantenida, con un porcentaje de respondedores óptimos (PASI 90) que se estabiliza a partir del mes 18. Empleando el análisis conservador de “intención de tratamiento”, que incluye a todos los pacientes (339) que entraron en el estudio, alcanzaron un PASI 50, un PASI 75 y un PASI 90, el 65, el 47 y el 24% respectivamente. Si sólo se tiene en cuenta a los 290 que entraron en la fase de mantenimiento, el porcentaje de pacientes que alcanzaron un PASI 75 se estabilizó en un 56% a partir del mes 9 hasta el 27, mientras que el porcentaje de pacientes que obtuvieron una respuesta PASI 90 alcanzó un máximo del 33% a los 18 meses y se mantuvo estabilizado en el 30% hasta el mes 27¹⁸.

Los datos procedentes de la experiencia clínica son similares, confirmando el mantenimiento de la excelente respuesta en un subgrupo de pacientes; en la serie de Costanzo et al¹⁹ la mejoría clínica (análisis de pacientes tratados) aumenta con el tratamiento de mantenimiento, alcanzando una meseta entre las semanas 24 y 52 (tabla 3).

Tabla 3. Datos de eficacia a largo plazo (pacientes en tratamiento) de una serie clínica extensa¹⁹

	Semana 12	Semana 52	Semana 100
PASI 50	73% (72/98)	ND	ND
PASI 75	35% (34/98)	65% (24/37)	67% (6/9)
PASI 90	12% (12/98)	43% (16/37)	44% (4/9)

PASI: índice de intensidad y gravedad de la psoriasis.

Manejo clínico

Ya sea por el criterio clínico de selección o por los tratamientos concomitantes que a menudo se emplean, los resultados (en cuanto a eficacia) de las series publicadas igualan o superan los de los ensayos clínicos. Para evaluar correctamente la respuesta de los pacientes es fundamental determinar el PASI en visitas sucesivas, de forma que el criterio de respuesta o fracaso sea la consecución de PASI 50 (es decir, una mejoría superior o igual al 50% del PASI basal) a las 12 semanas de tratamiento, lo que puede esperarse en un 63-73% de los pacientes (tabla 4)^{19,20}.

En opinión del autor, según el tipo de respuesta los pacientes pueden clasificarse en 3 grupos: los que no responden adecuadamente (PASI 50) o incluso empeoran en las primeras 12 semanas, que por lo general tienen una psoriasis inestable o no han sido sometidos a un período de transición terapéutica; los que presentan una respuesta rápida (PASI 75), que generalmente mantienen; y los que pueden denominarse “respondedores lentos”, en los que es interesante prolongar el período de prueba (fig. 3). Dentro de los pacientes que no responden, hay que identificar a dos subgrupos que, en comparación con los pacientes que presentan una falta de respuesta o una mejoría escasa, requieren un tratamiento de transición más agresivo (generalmente ciclosporina, cuando no existe contraindicación para este fármaco, o infliximab) por el alto riesgo de rebote: los que presentan un empeoramiento progresivo y los que presentan episodios inflamatorios, a menudo coincidentes con las inyecciones de efalizumab, de intensidad progresiva, y que algunos autores denominan “no-respondedores inflamatorios”²⁸.

En los pacientes que no alcanzan el objetivo terapéutico de respuesta de un PASI 75 una vez transcurridas las primeras 12 semanas, la continuación del tratamiento (asignada de forma aleatoria con placebo) durante 12 semanas más permite alcanzar dicho umbral de eficacia en un 20% de los pacientes (25/123) (frente al 7% (4/60) del grupo placebo)²¹. En la fase abierta de extensión del estudio CLEAR¹⁶, la continuación del tratamiento durante 12 semanas permitió alcanzar un PASI 75 al 26,6% de los pacientes que no habían conseguido dicho resultado a la semana 12, porcentaje que ascendió al 47,5% en los pacientes que a las 12 semanas presentaban una mejoría superior o igual al 50% pero inferior al 75% del PASI basal. En una serie clínica¹⁹, la prolongación del tratamiento hasta la semana 24 en pacientes que no habían alcanzado una respuesta del PASI 75 a la semana 12 permitió alcanzar una respuesta del PASI 75 en el 62% (28/45) y una respuesta del PASI 90 en el 31% (14/45).

Una alternativa en algunos pacientes que no consiguen una respuesta adecuada puede ser el tratamiento combinado con tópicos, ultravioleta B, metotrexato u otros agentes sistémicos. El tratamiento combinado también acostumbra a ser útil en los pacientes que presentan erupciones papulares localizadas, típicamente localizadas en zonas flexurales, el tronco y el cuello, a menudo en zonas previamente indemnes, que aparecen en un 58-15%²⁰ de los pacientes, acostumbran a presentarse en los primeros meses de tratamiento y corresponden a una forma de psoriasis abortada por el bloqueo de CD11a en las células inflamatorias²² (figs. 4 y 5).

Por lo que respecta a las exacerbaciones inflamatorias generalizadas, que en muchas ocasiones se acompañan de cambios en la morfología y artralgiás o artritis francas, se presentan en un 3% de los pacientes, generalmente en los no respondedores y al principio del tratamiento¹⁷. Deben manejarse añadiendo un tratamiento sistémico rápidamente efectivo (ciclosporina, metotrexato a dosis altas, infliximab, etc.) y, si con ello se controla la exacerbación, puede plantearse la retirada del tratamiento combinado y el mantenimiento efalizumab. Para algunos autores este protocolo de actuación es adecuado incluso después de una eritrodermia, pero en muchos casos debe plantearse un tratamiento alternativo.

Tabla 4. Resultados clínicos (eficacia) a las 12 semanas de tratamiento con efalizumab en diversas series (los porcentajes corresponden a pacientes en tratamiento hasta el momento de la evaluación)

		Conzanzo et al ¹⁶	Antoniu et al ¹⁷	Serie personal
n		108	72	38
Semana 12	PASI 50	73% (72/98)	65% (47/72)	63% (15/24)
	PASI 75	35% (34/98)	39% (28/72)	33% (8/24)
	PASI 90	12% (12/98)	ND	17% (4/24)

PASI: índice de intensidad y gravedad de la psoriasis.

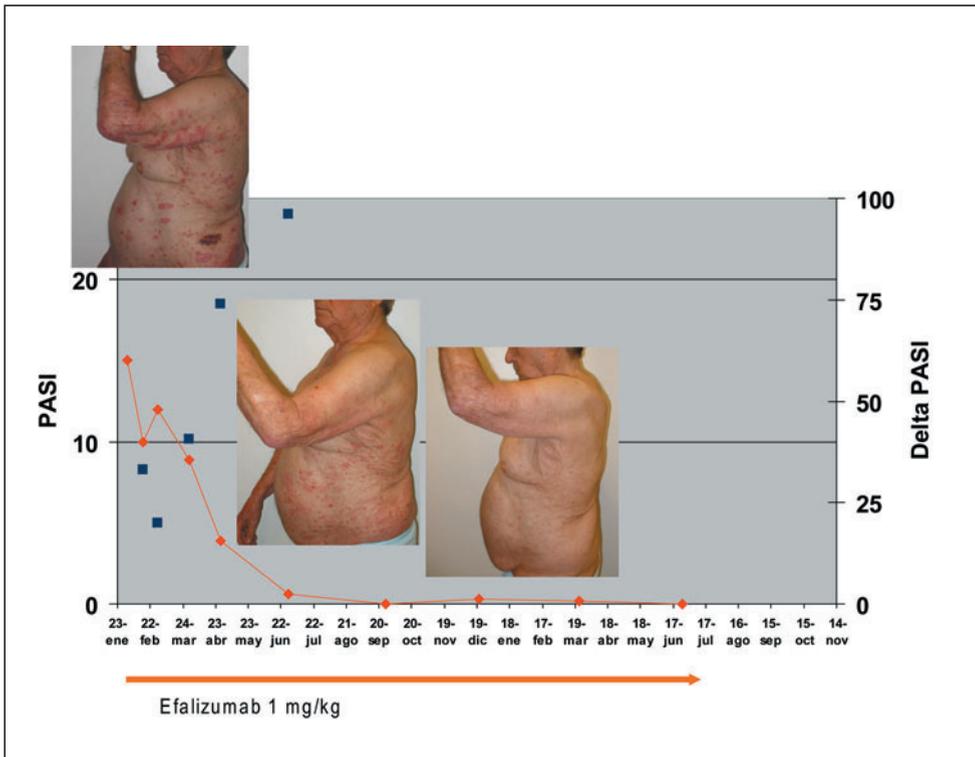


Figura 3. En este paciente no se había alcanzado el PASI 75 a las 12 semanas, pero eventualmente consiguió un blanqueamiento mantenido. La respuesta a efalizumab, aunque no es especialmente rápida, llega a conseguir el blanqueamiento completo de pacientes con psoriasis muy refractaria a tratamientos previos y su mantenimiento a largo plazo. PASI: índice de intensidad y gravedad de la psoriasis.

Aunque sea infrecuente, existe un riesgo de recaída rápida e incluso de rebote (con posible cambio de morfología y desarrollo de eritrodermia o psoriasis pustulosa generaliza-

da) cuando se suspende el tratamiento con efalizumab, lo que obliga siempre a plantear la introducción de un tratamiento alternativo unas semanas antes de retirar el fármaco.

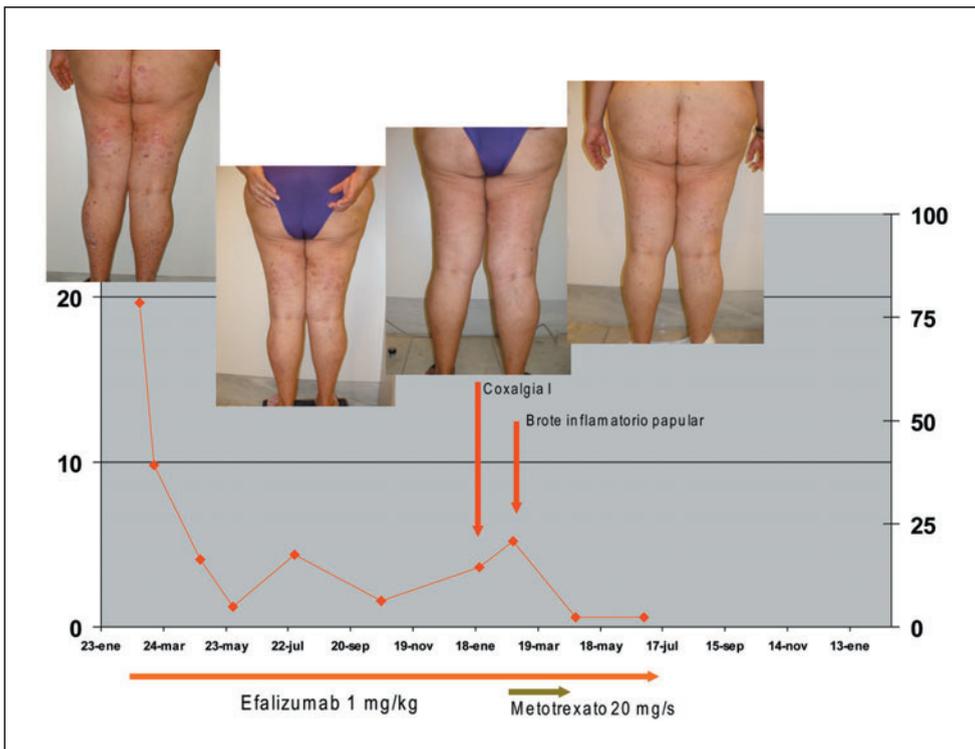


Figura 4. Las exacerbaciones temporales, habitualmente papulosas o circinadas desde el punto de vista morfológico, responden al tratamiento combinado con tópicos o (de forma transitoria) sistémico.



Figura 5. Las exacerbaciones papulosas son relativamente frecuentes y presentan grandes similitudes clínicas e histopatológicas con las lesiones incipientes de psoriasis. Tinción: hematoxilina-eosina.

co²³ o una monitorización estrecha de la evolución clínica del paciente en las semanas siguientes a la retirada de efalizumab, incluso si se administra inmediatamente un tratamiento sustitutivo de inicio de acción “lenta” (que no sea ciclosporina o infliximab). En general, la suspensión del

fármaco por “vacaciones terapéuticas”, que en el caso de los tratamientos sistémicos tenía su justificación en un intento de minimizar la toxicidad acumulada, no es aconsejable cuando se emplea efalizumab (fig. 6). La aparición de rebote (definido como empeoramiento que llega a un valor igual

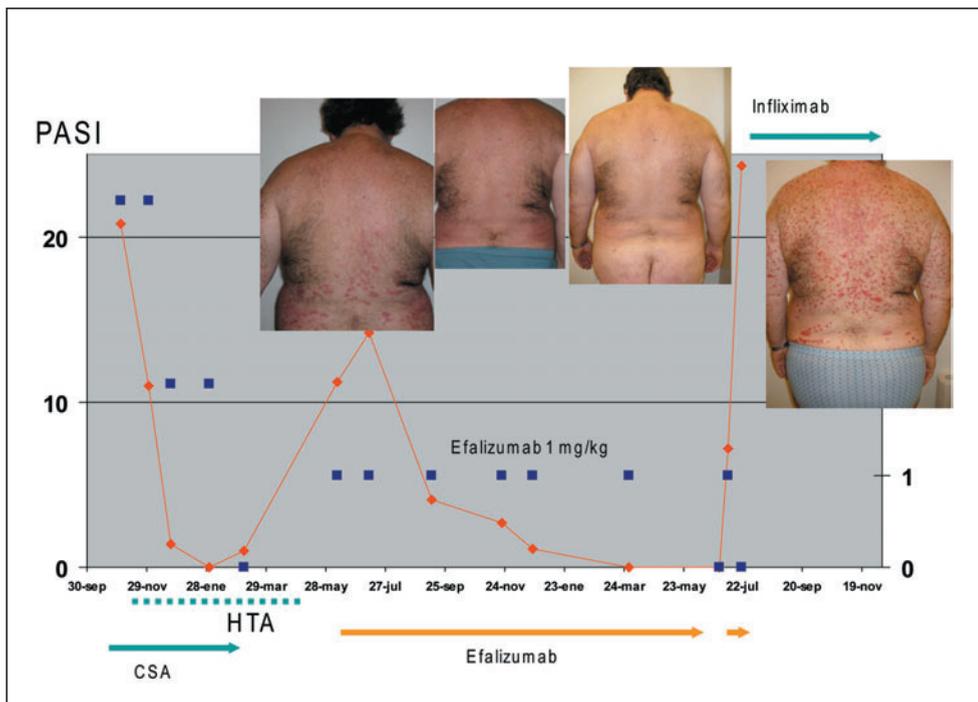


Figura 6. Incluso en pacientes con una respuesta excelente mantenida durante mucho tiempo, la retirada abrupta de la medicación (como en este paciente, que había presentado previamente una recaída rápida tras la retirada de ciclosporina por hipertensión) con la intención de efectuar unas “vacaciones terapéuticas”, que pueden tener su justificación con vistas a minimizar la toxicidad acumulativa de algunos tratamientos sistémicos, puede dar lugar a un rebote rápido e intenso de la enfermedad que a menudo requiere tratamiento con ciclosporina o infliximab. HTA: hipertensión arterial; PASI: índice de intensidad y gravedad de la psoriasis.

o superior al 125% del PASI basal) se produjo en un 14% (188/1.336) del conjunto de pacientes incluidos en diversos ensayos clínicos (habitualmente tras la retirada del tratamiento) frente al 11% con placebo. El rebote fue más frecuente (25% o 136/534) en los pacientes que no presentaron respuesta terapéutica, en comparación con aquéllos que alcanzaron porcentajes de mejoría superiores o iguales al 50% del PASI basal pero inferiores al 75% (8%, 33/414) o con aquéllos que alcanzaron una respuesta del PASI 75 (5%, 19/368)¹⁷. La probabilidad de desarrollo de rebote viene determinada por el grado de respuesta del paciente individual ($p < 0,001$, Chi cuadrado): de todos los pacientes que presentaron rebote (188), el 72% correspondía a no respondedores ($< \text{PASI } 50$); el 18% a pacientes con respuesta intermedia; y el 10% a pacientes que alcanzaron un PASI 75, mientras que los porcentajes correspondientes a la población incluida en el conjunto de los estudios fueron 41, 31 y 75%¹⁷. A partir de estos datos puede calcularse la *odds* ratio (cociente de probabilidades) de presentar rebote en pacientes no respondedores con respecto al resto, que es del 4,8 (intervalo de confianza del 95%, 3,4–6,8).

Para aquellos pacientes cuya psoriasis, moderada o grave, tenga una evolución intermitente, con períodos de tratamiento inferiores a 6 meses en el transcurso de un año, el tratamiento cíclico puede ser preferible al tratamiento continuo, incluso cuando es necesario emplear tratamientos biológicos por falta de respuesta a los tratamientos sistémicos convencionales o contraindicaciones de los mismos. En general, el tratamiento mantenido a largo plazo es idóneo para los pacientes con psoriasis moderada-grave y necesidades altas, especialmente teniendo en cuenta la ausencia (por el momento) de tratamientos biológicos que induzcan remisiones prolongadas (12 semanas, por ejemplo). El principal problema cuando se plantea una retirada del tratamiento es que no disponemos de ningún parámetro analítico que permita establecer si la remisión obtenida (que en muchos casos llega al blanqueamiento completo, a diferencia de lo que ocurre con la terapia sistémica tradicional) se debe al efecto terapéutico del fármaco, que debe mantenerse, o bien a una fase de inactividad de la enfermedad, cuyo carácter cíclico e intermitente es bien conocido en muchos pacientes.

Conclusión

Efalizumab constituye una excelente alternativa terapéutica para la psoriasis en placas moderada-grave, en especial cuando se plantea un tratamiento a largo plazo sin que sea crítica la rapidez de instauración del efecto terapéutico. La evidencia científica disponible procedente de ensayos clínicos es fundamental pero insuficiente para establecer la selección del tratamiento, que debe basarse en la experiencia clínica posterior a la comercialización del fármaco.

Como posibles criterios de selección de pacientes candidatos a tratamiento con efalizumab cabría incluir:

1. *A favor*: la presencia de tuberculosis latente, la presencia de afectación palmoplantar, el carácter estable de la enfermedad, la falta o pérdida de respuesta al tratamiento con bloqueadores del TNF y la presencia de contraindicaciones o enfermedades concomitantes que planteen un mayor riesgo de efectos adversos con bloqueadores del TNF.

2. *En contra*: psoriasis inestable, presencia de artropatía clínicamente significativa

En cualquier caso, la decisión de iniciar un tratamiento con efalizumab implica por lo general un compromiso a largo plazo, puesto que cuando se produce una buena respuesta, se consigue un grado de mejoría mantenida durante varios años, a la que el paciente no está dispuesto en la mayoría de los casos a renunciar. La respuesta objetivada a las 12 semanas, cuantificada mediante el PASI, permite en la mayoría de los casos tomar la decisión óptima por lo que respecta a la continuación o retirada del tratamiento. Tanto el inicio como la retirada o suspensión temporal del tratamiento requieren una atención especial por parte del clínico, estableciendo pautas de tratamiento de transición o rescate para minimizar la posibilidad de recaídas y rebotes.

Conflicto de intereses

El Dr. L. Puig declara haber participado en ensayos clínicos, haber realizado conferencias y haber realizado asesorías o participado en paneles de expertos financiados por MerckSerono, Wyeth, Schering-Plough, Abbott y Novartis.

Bibliografía

1. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46:1-23.
2. Lowes MA, Chamian F, Abello MV, Fuentes-Duculan J, Lin SL, Nussbaum R, et al. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:19057-62.
3. Pariser DM, Gordon KB, Papp KA, Leonardi CL, Kwon P, Compton PG, et al. Clinical efficacy of efalizumab in patients with chronic plaque psoriasis: results from three randomized placebo-controlled Phase III trials: part I. *J Cutan Med Surg.* 2005;9:303-12.
4. Sun YN, Lu JF, Joshi A, Compton P, Kwon P, Bruno RA. Population pharmacokinetics of efalizumab (humanized monoclonal anti-CD11a antibody) following long-term subcutaneous weekly dosing in psoriasis subjects. *J Clin Pharmacol.* 2005;45:468-76.
5. van de Kerkhof P, Henninger E. Efficacy of efalizumab in patients determined by gender, age, weight and body mass index. 16.º Congreso EADV. Viena; 2007. Poster P1165.
6. Dubertret L, Sterry W, Bos JD, Chimenti S, Shumack S, Larsen CG, et al; CLEAR Multinational Study Group. Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva)

- (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;155:170-81.
7. Hamilton TK. Clinical considerations of efalizumab therapy in patients with psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2005;24:19-27.
 8. Selenko-Gebauer N, Karlhofer F, Stingl G. Efalizumab in routine use: a clinical experience. *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 2:1-6.
 9. Papp K, Henninger E. PASI: the most indicative measure of response to efalizumab therapy. 16.º Congreso EADV. Viena; 2007. Poster P1168.
 10. Ferrandiz C, Carrascosa JM. Managing moderate-to-severe psoriasis with efalizumab: experience at a single Spanish institute. *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 2:24-9.
 11. Papp KA, Caro I, Leung HM, Garovoy M, Mease PJ. Efalizumab for the treatment of psoriatic arthritis. *J Cutan Med Surg.* 2007;11:57-66.
 12. Pincelli C, Henninger E, Casset-Semanaz F. The incidence of arthropathy adverse events in efalizumab-treated patients is low and similar to placebo and does not increase with long-term treatment: pooled analysis of data from Phase III clinical trials of efalizumab. *Arch Dermatol Res.* 2006;298:329-38.
 13. Fretzin S, Crowley J, Jones L, Young M, Sobell J. Successful treatment of hand and foot psoriasis with efalizumab therapy. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:838-46.
 14. Leonardi C, Sofen H, Krell J, Caro I, Compton P, Sobell J. Phase IV Study to evaluate the Safety and Efficacy of Efalizumab for Treatment of Hand and Foot Plaque Psoriasis. Annual meeting American Academy of Dermatology. Washington, DC, USA. February 2-6, 2007.
 15. Papp KA, Miller B, Gordon KB, Caro I, Kwon P, Compton PG, et al; Efalizumab Study Group. Efalizumab retreatment in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54 Suppl 1:S164-70.
 16. Sterry W, Stingl G, Langley RG, Zacharie H, Lahfa M, Giannetti A, et al; CLEAR Multinational Study Group. Clinical Experience Acquired with Raptiva (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from extended treatment in an international, Phase III, placebo-controlled trial. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;4:947-56.
 17. Carey W, Glazer S, Gottlieb AB, Lebwohl M, Leonardi C, Menter A, et al. Relapse, rebound, and psoriasis adverse events: an advisory group report. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54 Suppl 1:S171-81.
 18. Gottlieb AB, Hamilton T, Caro I, Kwon P, Compton PG, Leonardi CL; Efalizumab Study Group. Long-term continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: updated results from an ongoing trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54 Suppl 1:S154-63.
 19. Costanzo A, Peris K, Talamonti M, Di Cesare A, Farqnohi MC, Bott E, et al. Long-term treatment of plaque psoriasis with efalizumab: an Italian experience. *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 2:17-23.
 20. Antoniou C, Stefanaki I, Stratigos A, Avgerinou G, Stavropoulos P, Potouridou I, et al. The Greek experience with efalizumab in psoriasis from a University Dermatologic Hospital. *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 2:12-6.
 21. Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, Menter A, Feldman SR, Caro I, et al; Efalizumab Study Group. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:425-33.
 22. Lowes MA, Chamian F, Abello MV, Leonardi C, Dummer W, Papp K, et al. Eruptive papules during efalizumab (anti-CD11a) therapy of psoriasis vulgaris: a case series. *BMC Dermatol.* 2007;7:2.
 23. Menter A, Leonardi CL, Sterry W, Bos JD, Papp KA. Long-term management of plaque psoriasis with continuous efalizumab therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54 Suppl 1: S182-8.