

CASOS CLÍNICOS

Eficacia del tratamiento con infliximab en pacientes con psoriasis moderada-grave y altas necesidades terapéuticas. Estudio retrospectivo de 43 pacientes

L. Puig

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

Resumen. *Antecedentes.* Aunque existe información sobre la eficacia y seguridad de infliximab procedente de ensayos clínicos, la experiencia clínica publicada en pacientes con psoriasis moderada-grave y con elevadas necesidades terapéuticas es escasa.

Objetivo. Evaluar la eficacia y características del tratamiento con infliximab en estos pacientes de un Servicio de Dermatología de un hospital universitario en Barcelona, España.

Métodos. Se han revisado las historias clínicas de 43 pacientes con psoriasis moderada-grave (*Psoriasis Area and Severity Index* [PASI]>10) con fracaso, contraindicación o intolerancia de uno o más tratamientos sistémicos que iniciaron tratamiento con infliximab en los años 2004 a 2007, completando por lo menos 2 infusiones.

Resultados. Se trataron 43 pacientes (28 hombres y 15 mujeres), con un PASI basal promedio de 23,7. Cinco pacientes recibieron dos series de infusiones, por lo que se evaluaron 48 cursos de tratamiento, con un promedio de 7,7 infusiones (rango, 3 a 25). Dieciséis pacientes han estado recibiendo tratamiento continuado durante más de un año, consiguiendo una respuesta PASI-75 en el 87,5% y PASI-90 en el 68,8% a las 48 semanas. En el transcurso del tratamiento se ha observado pérdida de eficacia clínica (respuesta menor a PASI-50) en algún momento en 9 pacientes (20,9%). Con el fin de aumentar la eficacia terapéutica se administró, de forma continua o intermitente, tratamiento combinado con metotrexato, ciclosporina o acitretino a dosis bajas en 16 de los primeros cursos de tratamiento (37,2%), y en 5 de los segundos (100%). En 7 de los primeros cursos (16,3%) y 2 de los segundos (40%) fue eventualmente necesario acortar el intervalo entre infusiones a 6 semanas para mantener la respuesta terapéutica.

Se produjeron reacciones a la infusión en 9 pacientes (20,9%). Nueve cursos de tratamiento eficaces se interrumpieron por decisión del paciente, observándose una recaída (pérdida de la respuesta PASI-50) antes de 6 meses en 6 pacientes (66,7%). El tratamiento fracasó en un total de 7 pacientes (16,3%), por pérdida de eficacia no recuperable (2 casos), reacción a la infusión aguda grave, aislada (2 casos) o asociada a pérdida de eficacia (recaída/rebote) (3 casos).

Conclusiones. El tratamiento con infliximab resultó exitoso en más del 80% de los pacientes de esta serie, de los que 16 (37,2%) han recibido tratamiento continuado durante más de un año. La administración concomitante de tratamiento sistémico convencional y/o el aumento de la frecuencia de las infusiones contribuyó al mantenimiento de una respuesta excelente (PASI<3) en la mayoría de los casos. Aunque se produjeron recaídas en los primeros 6 meses siguientes a la retirada del tratamiento en dos tercios de los pacientes, puede conseguirse la misma eficacia en un segundo curso de tratamiento, aunque a menudo la instauración es más lenta y requiere tratamiento sistémico combinado.

Palabras clave: infliximab, psoriasis, experiencia clínica.

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

lpuig@santpau.es

EFFICACY OF TREATMENT WITH INFLIXIMAB IN PATIENTS WITH MODERATE-SEVERE PSORIASIS AND HIGH NEEDS OF THERAPY. A RETROSPECTIVE STUDY OF 43 PATIENTS

Abstract. *Background.* Much of the information on efficacy and safety of infliximab comes from clinical trials, but reports on clinical practice with patients with high therapeutic needs, for whom infliximab is approved according to the EMEA label, are scarce.

Objective. The evaluation of efficacy of infliximab treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis and high therapeutic needs in daily practice at a reference Dermatology Department of a teaching hospital in Barcelona, Spain.

Methods. We reviewed the clinical records of 43 patients with moderate-to-severe psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index* [PASI]I>10) with failure, contraindication or intolerance to other systemic treatments who started infliximab therapy between 2004 and 2007 and completed at least 2 infusions.

Results. We treated 43 patients (28 men and 15 women) with a mean baseline PASI of 23.7. Five patients received two courses of infliximab, therefore 48 courses of treatment were evaluated, with a mean number of infusions of 7.7 (range 3 to 25). Sixteen patients have been receiving continuous treatment for more than one year; PASI-75 and PASI-90 responses have been achieved by week 48 and maintained by 87.5% and 68.8% of those patients, respectively. We have observed loss of clinical efficacy (PASI<50 of baseline) during the course of treatment in 9 patients (20.9%). In 16 of the first courses of treatment (37.2%) and 5 (100%) of the second courses combination therapy with low doses of methotrexate, ciclosporin or acitretin was given to optimize the therapeutic result. The interval between infusions had to be shortened to 6 weeks in 7 patients receiving one course of treatment (16.3%) and in 2 patients on their second course of treatment (40%).

Infusion reactions occurred in 9 patients (20.9%). Nine successful therapeutic courses were stopped on patient's decision; 6 of these patients (66.7%) presented a relapse (loss of PASI-50 response) within 6 months. Treatment failures were seen in 7 patients (16.3%) due to non-recoverable loss of efficacy (2 cases) severe acute infusion reaction alone (2 cases) or in association with loss of efficacy (relapse/rebound) (3 cases).

Conclusions. Infliximab treatment was successful in 83.7% of our patients; 16 of them (37%) have been under continuous treatment for more than one year. Combination with systemic treatment and/or increase in the frequency of infusions contributed to attain an excellent response (PASI<3) in most cases. Relapses within the first 6 months after treatment withdrawal were seen in 2/3 of patients, but second courses of treatment achieved the same degree of efficacy, even though it usually was delayed with respect to the first course of therapy and required concomitant administration of combined systemic therapy.

Key words: infliximab, psoriasis, clinical practice, non-trial.

Introducción

La psoriasis es una dermatosis crónica inflamatoria de la piel mediada inmunológicamente que afecta a un 1,4%¹ de la población española. En un porcentaje significativo de pacientes la psoriasis, debido a su extensión, localización o carácter incapacitante no es susceptible de tratamiento tópico, y todos los agentes sistémicos disponibles con anterioridad al advenimiento de los biológicos se asocian con una toxicidad órgano-específica significativa, por lo que en muchos pacientes está contraindicado y produce o puede producir con gran probabilidad efectos adversos potencialmente graves. Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico con elevada especificidad y afinidad por el factor de necrosis tumoral alfa, que fue aprobado por la Agencia de Evaluación de Medicamentos Europea (EMEA) en 2004 para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas moderada-grave con falta de respuesta, contraindi-

cación o intolerancia a otros tratamientos sistémicos. La eficacia de infliximab como inductor de la remisión en pacientes con psoriasis en placas crónica moderada-grave se ha demostrado en diversos ensayos clínicos de asignación aleatoria controlados con placebo²⁻⁵, en uno de los cuales se incluyeron pacientes tratados con al menos un tratamiento sistémico antes del estudio. Sin embargo, aún son escasas las series publicadas que describan la experiencia clínica real⁶⁻¹⁰ en pacientes que cumplen los criterios de indicación de la ficha técnica de EMEA, en los que el tratamiento sistémico ha fracasado o no puede emplearse a dosis plenas por el riesgo de toxicidad, y que por tanto pueden definirse como de "elevadas necesidades terapéuticas". Por otra parte, el contexto clínico habitual difiere de los ensayos clínicos por lo que respecta a la necesidad de optimizar la respuesta al tratamiento, para lo que está justificado el recurso a tratamiento combinado o cambios en la posología de los fármacos. El presente estudio retrospectivo de 43 pa-

cientes tiene por objetivo evaluar la eficacia y características especiales del tratamiento con infliximab en la práctica clínica cotidiana de un Servicio de Dermatología de un hospital universitario en Barcelona; el carácter de referencia de dicho Servicio determina que los pacientes presenten un sesgo hacia las formas más graves y refractarias al tratamiento, lo que justifica el intento de desarrollar pautas de actuación que permitan personalizar el tratamiento, a fin de conseguir una óptima eficacia.

Pacientes y métodos

Selección de pacientes

Se han revisado las historias clínicas de 43 pacientes con psoriasis moderada-grave (*Psoriasis Area and Severity Index* [PASI]>10) con fracaso, contraindicación o intolerancia de otro tratamiento sistémico que iniciaron tratamiento con infliximab en el Servicio de Dermatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, de Barcelona, en el transcurso de los años 2004 a 2007, completando por lo menos 2 infusiones.

Evaluación previa al tratamiento

En todos los pacientes con psoriasis moderada-grave en quienes se plantea la posible indicación de un tratamiento biológico efectuamos una anamnesis extensa orientada a establecer las características históricas de la enfermedad, tratamientos previos de la psoriasis, presencia de otras patologías o comorbilidades y tratamientos concomitantes, así como las posibles contraindicaciones o situaciones de riesgo especial de los tratamientos biológicos, con referencia específica a presencia de infecciones activas, antecedentes de tuberculosis y posible exposición a la misma, enfermedad desmielinizante, insuficiencia cardíaca y neoplasias. En todos los pacientes se practicó una prueba de Mantoux con 2 UT de PPD-RT23, que se repitió a los 10 días en los que recibían tratamiento potencialmente inmunosupresor, una radiografía de tórax y un estudio analítico incluyendo hemograma, recuento y fórmula, función renal y hepática, determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) y serología de virus de la inmunodeficiencia humana, y hepatitis crónica (B y C). Al inicio del tratamiento se determinó el PASI y se efectuaron fotografías clínicas.

Tratamiento

Se administró infliximab (Remicade®) a la dosis de 5 mg/kg mediante infusión intravenosa (125 ml/h) en

Hospital de Día, a las semanas 0, 2, 6 (fase de inducción) y posteriormente cada 8 semanas (fase de mantenimiento). Los pacientes fueron monitorizados en el transcurso de la infusión y durante las 2 horas siguientes a la misma. En algunos, dependiendo de la respuesta clínica, se redujo el intervalo entre infusiones a 6 semanas (de forma temporal o permanente) en la fase de mantenimiento. En todos se suspendió el tratamiento sistémico previo inmediatamente antes de la primera infusión, aunque en algunos pacientes se administró eventualmente (o desde el inicio de un segundo curso de tratamiento) tratamiento sistémico combinado con el fin de optimizar la eficacia terapéutica (metotrexato, ciclosporina o acitretina, a dosis correspondientes a los respectivos umbrales de eficacia terapéutica) o disminuir la inmunogenicidad de infliximab (metotrexato, 7,5 a 10 mg/semana, según peso). Se incluyeron en el análisis todos los pacientes que recibieron al menos 3 infusiones.

Evaluación clínica

Se registró la respuesta al tratamiento en las visitas de control con determinaciones del PASI que se incluyeron en gráficas individualizadas, fotografías clínicas, los efectos adversos y los resultados al inicio del tratamiento, a las semanas 0, 2, 6 y posteriormente a intervalos bimensuales, coincidiendo con el día de la infusión, entre dos infusiones o a demanda del paciente. Se definió como criterio de recaída una pérdida de respuesta determinando un PASI > 50% del basal (que constituye el criterio de fracaso terapéutico a las 12 semanas en los ensayos clínicos), en cualquier momento del curso de tratamiento.

Monitorización

Se efectuaron determinaciones analíticas (hemograma completo, recuento y fórmula, función hepática y renal, ANA) a intervalos periódicos (coincidiendo con las infusiones) o cuando fue necesario según criterio clínico.

Resultados

Fueron tratados 43 pacientes (28 hombres y 15 mujeres) con psoriasis moderada-grave con elevadas necesidades terapéuticas, con un PASI basal promedio de 23,7. Ocho pacientes (18,6%) padecían artritis psoriásica. La prueba de tuberculina resultó positiva (induración >5 mm de diámetro) en 5 pacientes (12,2%), que recibieron quimioprofilaxis con isoniazida durante 9 meses, iniciada un mes antes de la primera infusión de infliximab.

Cinco pacientes (11,6%) recibieron dos series de infusiones, por lo que se evaluaron 48 cursos de tratamiento en este estudio, con un promedio de infusiones por serie de 7,7 (rango, 3 a 25). En total se han efectuado 373 infusiones en el período del estudio; el número de infusiones por serie (curso) de tratamiento ha sido de 8 o más (duración del tratamiento ≥ 48 semanas) en 16 casos (33,3%), entre 5 y 7 (duración del tratamiento ≥ 24 y <48 semanas) en 15 casos (31,3%), entre 3 y 4 (duración del tratamiento ≥ 12 y < 24 semanas) en 16 (33,3% de los tratamientos) y 2 (por reacción de infusión aguda grave que determinó la retirada del tratamiento, aunque continuó la mejoría de la paciente) en 1 caso.

En la tabla 1 se recogen los parámetros de eficacia del tratamiento (PASI-50, PASI-75 y PASI-90, o respuestas terapéuticas con mejoría $\geq 50\%$, 75% y 90% con respecto al PASI basal, respectivamente) en los pacientes que recibieron por lo menos 3, 5 y 8 infusiones (semanas 12, 24 y ≥ 48 de tratamiento), respectivamente. Dieciséis pacientes estuvieron recibiendo tratamiento continuado durante más de un año, consiguiendo una respuesta PASI-75 en el 87,5% y PASI-90 en el 68,8% a las 48 semanas, que se ha mantenido posteriormente.

Se observó pérdida de eficacia clínica (recaída: PASI $> 50\%$ del basal, o pérdida de la respuesta PASI-50) en algún momento del tratamiento en 9 pacientes (20,9%).

Con el fin de aumentar la eficacia terapéutica se administró, de forma continua o intermitente, tratamiento combinado con metotrexato, ciclosporina o acitretino a dosis bajas en 16 de los primeros cursos de tratamiento (37,2%), y 5 de los segundos (100%). En 7 de los primeros cursos (16,3%) y 2 de los segundos (40%) fue eventualmente necesario acortar el intervalo entre infusiones a 6 semanas para mantener la respuesta terapéutica.

Nueve cursos de tratamiento eficaces (blanqueamiento completo o prácticamente completo) se interrumpieron por decisión del paciente (blanqueamiento satisfactorio sin deseo de continuar, deseo de embarazo u otras causas), observándose una recaída (pérdida de la respuesta PASI-50) antes de 6 meses en 6 pacientes (66,7%). Todos los pacientes sometidos a una segunda serie de infusiones, que recibieron tratamiento concomitante con metotrexato a dosis bajas, presentaron buena respuesta, aunque en 3 de los 5 pacientes (60%) se precisó más tiempo de tratamiento que en la primera serie de infusiones para alcanzar resultados equivalentes.

Se produjeron reacciones a la infusión en un total de 9 pacientes (20,9%). En 5 de éstos, que completaron un promedio de 5 infusiones (rango, 2-7), la reacción a la infusión, aguda, moderada o grave, fue determinante para la retirada del tratamiento, y coincidió con una pérdida casi total de la respuesta alcanzada en 3 casos. En 2 pacientes de sexo fe-

menino las reacciones se repitieron en 3-4 infusiones consecutivas, pero la administración de tratamiento profiláctico y velocidades de infusión bajas permitió continuar con el tratamiento. Una paciente presentó una reacción retardada, que no se repitió.

El tratamiento fracasó en un total de 7 pacientes (16,3%), que completaron un promedio de 7 infusiones (rango, 5-12). Las causas del fracaso terapéutico fueron: pérdida de eficacia (PASI inferior al 50% del PASI basal) no recuperable (2 casos) o reacción a la infusión aguda grave aislada (2 casos) o asociada a pérdida de eficacia con recaída/rebote (3 casos).

Discusión

En nuestra práctica clínica rutinaria, infliximab es el tratamiento biológico más efectivo para pacientes con psoriasis moderada-grave con requerimientos terapéuticos elevados, especialmente cuando se precisa una respuesta rápida, y permite un control continuado a largo plazo de la enfermedad en un porcentaje significativo de pacientes. El tratamiento con infliximab constituyó un éxito en el 83,7% de los pacientes de esta serie, de los que 16 (37,2%) han recibido tratamiento continuado durante más de un año, alcanzando una respuesta PASI-75 el 87,5% y PASI-90 el 68,8% de los casos a la semana 48 y posteriores. Estos resultados son comparables o incluso superiores a los de las series de pacientes afectos de psoriasis grave y resistente al tratamiento recientemente publicadas⁶⁻¹⁰. Infliximab tuvo un inicio de acción rápido de forma reproducible, y puede utilizarse como tratamiento de rescate en pacientes con psoriasis refractaria al tratamiento sistémico y/o biológico⁹.

Se observó una pérdida de respuesta (recaída, definida como pérdida de la respuesta PASI-50) en algún momento del tratamiento en un total de 9 pacientes (20,9%); este porcentaje fue inferior al 30% recientemente reportado en un estudio retrospectivo⁸, y en 2 casos de nuestra serie se pudo recuperar la respuesta original aumentando la frecuencia de las infusiones (cada 6 semanas) y reintroduciendo el tratamiento concomitante (que se había retirado) con metotrexato y acitretina, respectivamente.

Aunque se produjeron recaídas en los primeros 6 meses siguientes a la retirada del tratamiento en dos tercios de los pacientes, pudo conseguirse la misma eficacia terapéutica en un segundo curso de tratamiento, aunque a menudo la instauración de la misma (alcanzando el objetivo terapéutico de PASI-75) fue más lenta y requirió tratamiento sistémico combinado. Aunque se sabe que el tratamiento a intervalos fijos es superior al tratamiento a demanda, tanto por lo que respecta a la eficacia como a la producción de anticuerpos contra infliximab¹¹, no hemos encontrado información sobre la eficacia o la seguridad del retratamiento

Tabla 1. Parámetros de eficacia del tratamiento con infliximab en pacientes con psoriasis moderada/grave y altas necesidades terapéuticas. Análisis de pacientes que completaron cada período de tratamiento, incluyendo terapia combinada con fármacos sistémicos y aumento de la frecuencia de infusión (cada 6 semanas)

	Infusiones completadas (semanas de tratamiento)		
	2-3 (12)	5 (24)	8 (48 y más)
Global			
PASI-50 (porcentaje)	42/48 (87,5%)	27/31 (87,1%)	15/16 (93,8%)
PASI-75 (porcentaje)	37/48 (77,1%)	25/31 (80,6%)	14/16 (87,5%)
PASI-90 (porcentaje)	21/48 (60,4%)	19/31 (61,3%)	11/16 (68,8%)
Primera serie de infusiones			
PASI-50 (porcentaje)	39/43 (90,7%)	24/27 (88,9%)	12/13 (92,3%)
PASI-75 (porcentaje)	39/43 (90,7%)	23/27 (85,2%)	11/13 (84,6%)
PASI-90 (porcentaje)	35/43 (81,4%)	18/27 (66,7%)	9/13 (69,2%)
Segunda serie de infusiones			
PASI-50 (porcentaje)	3/5 (60%)	3/4 (75%)	3/3 (100%)
PASI-75 (porcentaje)	2/5 (40%)	2/4 (50%)	3/3 (100%)
PASI-90 (porcentaje)	1/5 (20%)	1/4 (25%)	2/3 (66,7%)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*.

con infliximab en pacientes con psoriasis; a tenor de nuestra experiencia cabría esperar una respuesta eventualmente buena, aunque algo menos rápida, en la mayoría de los pacientes sometidos a un segundo ciclo de tratamiento tras una interrupción no debida a fracaso terapéutico o reacción a la infusión. La administración concomitante de metotrexato a dosis bajas podría contribuir a disminuir la inmunogenicidad de infliximab en caso de tratamiento repetido o intermitente.

Los fracasos terapéuticos se debieron a reacción de infusión aguda grave, pérdida de eficacia irreversible o la combinación de ambas; la pérdida de eficacia podría predecir en determinados pacientes un mayor riesgo de reacción a la infusión aguda grave, que constituyó el principal efecto adverso determinante de la retirada del tratamiento.

La administración concomitante de tratamiento sistémico convencional y/o el aumento de la frecuencia de las infusiones contribuyó al mantenimiento de una respuesta excelente (PASI < 3) en la mayoría de los casos. El tratamiento combinado con metotrexato a dosis bajas u otros tratamientos sistémicos puede ser útil con vistas a reducir la incidencia de reacciones de infusión y la eventual pérdida de respuesta a infliximab, que se han relacionado con la inmunogenicidad de esta inmunoglobulina quimérica y representan un problema con mayor frecuencia en los pacientes que interrumpen por cualquier causa el curso de tratamiento.

Cuando se plantea infliximab como opción de tratamiento para el paciente con psoriasis moderada-grave con

altas necesidades terapéuticas debe insistirse en la necesidad de planificarlo como terapia continua mientras se mantenga la eficacia o no aparezcan reacciones a la infusión. Infliximab es especialmente adecuado para aquellos pacientes con una actividad prácticamente continua de la psoriasis y una mayor dependencia del tratamiento sistémico, con recaídas rápidas al suspenderlo, o necesidad de dosis elevadas con aparición o perspectiva probable de efectos adversos potencialmente graves del tratamiento sistémico.

Bibliografía

1. Ferrándiz 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.
2. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1842-7.
3. Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, Li S, Dooley LT, Baker DG. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:829-35.
4. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:534-42.
5. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for

- moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;366:1367-74.
6. Kalb RE, Gurske J. Infliximab for the treatment of psoriasis: clinical experience at the State University of New York at Buffalo. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:616-22.
 7. Smith CH, Jackson K, Bashir SJ, Pérez A, Chew AL, Powell AM, et al. Infliximab for severe, treatment-resistant psoriasis: a prospective, open-label study. *Br J Dermatol*. 2006;155:160-9.
 8. Krathen RA, Berthelot CN, Hsu S. Sustained efficacy and safety of infliximab in psoriasis: a retrospective study of 73 patients. *J Drugs Dermatol*. 2006;5:251-4.
 9. Haitz KA, Kalb RE. Infliximab in the treatment of psoriasis in patients previously treated with etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:120-5.
 10. Poulalhon N, Begon E, Lebbé C, Lioté F, Lahfa M, Bengoufa D, et al. A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe and recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. *Br J Dermatol*. 2007;56:329-36.
 11. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:31.e1-15. Epub 2006 Sep 6.

Conflicto de intereses

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