

CASOS CLÍNICOS

Nuestra experiencia con infliximab en psoriasis recalcitrante

M. Pereiro Jr., D. González-Vilas, D. Sánchez-Aguilar y J. Toribio

Departamento de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario. Facultad de Medicina. Santiago de Compostela. La Coruña. España.

Resumen. En el presente artículo, detallamos nuestra experiencia personal con el anticuerpo TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa), infliximab. Se trata de cuatro casos que creemos que ilustran adecuadamente varias de las situaciones con las que nos podemos encontrar en el manejo de pacientes con psoriasis y algunos de los contextos clínicos en los que podemos recurrir a infliximab.

Palabras clave: infliximab, psoriasis grave recalcitrante.

OUR EXPERIENCE WITH INFLIXIMAB IN SEVERE RECALCITRANT PSORIASIS

Abstract. Present report is focused in our personal experience with the anti TNF- α infliximab. There is a short, four case series, but they are a very representative sample of the clinical conditions that we can solve with infliximab.

Key words: infliximab, severe recalcitrant psoriasis.

Introducción

Nuestros puntos de vista sobre el manejo de los llamados fármacos biológicos han ido variando paulatinamente desde su introducción en la farmacopea dermatológica española. Inicialmente los reservábamos para aquellos pacientes con formas graves de psoriasis, en los que diversos tratamientos convencionales habían fracasado por diversos motivos. Teníamos, además, una gran prevención en su manejo, dado que, en nuestra área sanitaria, la tuberculosis es un endemismo que debemos tener muy en cuenta. En la actualidad, tras varios años de manejo de estos fármacos, con varias docenas de pacientes, nuestros puntos de vista han cambiado mucho.

En el presente artículo, detallamos nuestra experiencia personal con el anticuerpo TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa), infliximab. Se trata de cuatro casos que creemos que ilustran adecuadamente varias de las situaciones con las

que nos podemos encontrar en el manejo de pacientes con psoriasis y algunos de los contextos clínicos en los que podemos recurrir a infliximab.

Casos clínicos

Caso 1

Hombre de 41 años de edad, que acude a consulta en el año 2000 por la aparición de lesiones en la cara y en el dorso de las manos y las piernas, que no se habían presentado ni consultado con anterioridad. Es diagnosticado de psoriasis en placas, sin artropatía ni onicopatía, y se inician diversos tratamientos tópicos con corticoides, análogos de la vitamina D, emolientes, salicilatos y derivados de la breva. Ante la escasa respuesta a los tratamientos, en el año 2001 se inician ciclos de fototerapia, incluyendo cura de Goeckerman y PUVA, y finalmente, en el año 2003 es tratado con metotrexate. Todos estos tratamientos son abandonados por su escasa respuesta clínica. Finalmente, en el año 2003, es incluido en un ensayo clínico doble ciego con efalizumab y placebo. Tras una buena respuesta inicial, experimenta un empeoramiento progresivo que nos obliga a apartarlo del ensayo, descubriendo más tarde que había recibido placebo.

Correspondencia:
Manuel Pereiro Ferreirós.
Departamento de Dermatología.
Facultad de Medicina.
C/ San Francisco, s/n.
15782 Santiago de Compostela. La Coruña. España.

manuelpe@usc.es

En junio de 2005, se comienza el tratamiento con etanercept, 50 mg dos veces a la semana. Al mes de iniciado el tratamiento se reduce a 25 mg dos veces a la semana, al obtenerse una buena respuesta. A lo largo de los seis meses, se mantiene el tratamiento, pero en tres ocasiones sufre rebrotes que obligan a volver a la dosis inicial de 50 mg, respondiendo cada vez más lentamente, hasta que, finalmente, experimenta una falta total de respuesta tras tres meses de dosis máxima.

Ante esta situación, se inicia un tratamiento continuado con efalizumab, que inicialmente produce una gran mejoría clínica, pero con rebrote de creciente intensidad, hasta que, a los diez meses de iniciado el tratamiento, experimenta un fuerte rebrote relacionado con estrés laboral, que se controla asociando corticoides tópicos primero y luego PUVA, a lo largo de siete meses más, tras lo que se observa un nuevo empeoramiento, por lo que se decide plantear un tratamiento con infliximab en julio de 2007.

Se inicia tratamiento con infliximab intravenoso, 5 mg/kg peso (PASI [*Psoriasis Area and Severity Index*]: 16,4, BSA [*Body Surface Area*] 25%), la zona más afectada es la cabeza (80% de cabeza). Con la segunda dosis (quincenal) ya se observa una mejoría clínica, y en el momento actual, con la cuarta dosis (bimensual), se alcanza un PASI 4, BSA 10%.

Caso 2

Hombre de 39 años, fumador de 10-15 cigarrillos, ex-bebedor, con un síndrome depresivo, que es diagnosticado de psoriasis en el año 2006, tras lo cual recibe diversos tratamientos tópicos con corticoides, derivados de la brea, salicilatos y análogos de la vitamina D. En el año 2007 es visto en nuestro servicio, con una intensa afectación cutánea que incluye cuero cabelludo, afectación facial e intensa onicopatía (PASI: 19,1; BSA: 75%), por lo que se decide su ingreso y se inicia un tratamiento con infliximab intravenoso (5 mg/kg peso) con una buena tolerancia. A la tercera dosis (mensual), se aprecia una discreta mejoría (PASI: 14,3; BSA: 60%).

Desgraciadamente, el paciente fallece en un accidente laboral (ahogado mientras faenaba con su embarcación). Interrogados los familiares, comentan que había mejorado notablemente de la psoriasis, así como de su síndrome depresivo.

Caso 3

Hombre de 43 años, bebedor moderado, con psoriasis vulgar desde los 18 años, con una importante artropatía psoriásica y antecedentes familiares de psoriasis por vía paterna y materna. Visto en nuestro servicio desde 1997, alterna

períodos de brotes intensos tratados con retinoides orales, con períodos de mantenimiento mediante corticoides tópicos, hasta que, a los dos años se inician sucesivos tratamientos de fototerapia con Goeckerman, PUVA, REPUVA y ciclosporina con una respuesta clínica variable. En dos ocasiones presentó brotes psoriásicos intensos acompañados de pustulación, que son causados por abandonos intempestivos de los tratamientos en períodos de aumento de ingesta etílica.

En el año 2005 se inician tratamientos con efalizumab y etanercept sucesivamente. Con los dos fármacos se aprecian intensas recaídas tras suspender los tratamientos, y una escasa respuesta tras la segunda reintroducción de los mismos. Finalmente, en junio de 2007, se inicia un tratamiento con infliximab, 5 mg/kg de peso (PASI: 24,3; BSA: 65%). Con la cuarta dosis (bimensual) hay una importante mejoría cutánea y no presenta dolor articular (PASI: 10,2; BSA: 35%).

Caso 4

Hombre de 49 años, fumador de 40 cigarrillos, ex-bebedor importante, psoriásico desde los 25 años, con antecedentes familiares de psoriasis por vía paterna, que acude por primera vez a nuestro servicio en el año 1997 con psoriasis generalizada, por la que se realiza cura de Goeckerman hospitalaria con una buena respuesta. En los años siguientes alterna ciclos de cura de Goeckerman con períodos de mantenimiento con corticoides tópicos, hasta que, a partir del año 2001, se realizan diversos tratamientos con retinoides orales y ciclosporina, con los que se obtiene una respuesta clínica variable, coincidiendo con un cumplimiento inconstante de los tratamientos y aumentos importantes en su ingesta etílica.

En diciembre de 2006, se inicia tratamiento con efalizumab (0,7 mg/kg de peso por semana), obteniendo una buena respuesta a los tres meses y suspendiendo el tratamiento a los seis por estar sin lesiones. Al mes de finalizar el tratamiento, tiene un importante rebrote (PASI: 20,4; BSA: 70%), por lo que se inicia tratamiento con infliximab (5 mg/kg de peso) con buena tolerancia. A la cuarta dosis (bimensual) tenemos una importante mejoría (PASI: 3,6; BSA: < 10%).

Discusión

Nuestra experiencia en el manejo de fármacos biológicos se ha ido ampliando a lo largo de los últimos cuatro años. En este tiempo hemos ido variando paulatinamente nuestras ideas con respecto a la indicación de estos fármacos. Así, inicialmente los reservábamos siempre para aquellos pacientes en los que otros tratamientos fracasaban, mientras

que ahora consideramos que, en determinados casos, pueden ser fármacos de primera elección.

En los cuatro casos, los controles analíticos, que incluyen hemograma y bioquímica sanguínea, orina, serologías del virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2, virus de la hepatitis B y C, anticuerpos antinucleares, radiografía de tórax y Mantoux fueron normales antes, durante y después de la terapia con infliximab. Asimismo, ninguno de los pacientes presentó reacciones durante la infusión o refirió incidentes en su domicilio, a pesar de ser interrogados específicamente sobre la presencia de fatiga, cefaleas, náuseas, dolor abdominal o artralgias. Es de señalar que el tercer caso de esta serie presentaba una artropatía psoriásica que mejoró ostensiblemente tras la primera dosis de infliximab.

Por lo que se refiere a la clínica cutánea, en los cuatro casos, la buena respuesta fue evidente en el momento de la segunda dosis, a los 15 días de iniciado el tratamiento con infliximab. Se debe señalar que ninguno de los pacientes presentó antecedentes de eritrodermia ni de psoriasis pustulosa, aunque en la historia clínica del tercer caso se reflejan dos brotes de psoriasis vulgar con pústulas.

Como hemos dicho antes, nuestro punto de vista en la indicación de fármacos biológicos ha ido variando con el tiempo. El caso 1 de nuestra serie es un paciente que ilustra una buena respuesta y buena tolerancia a infliximab en un paciente que ha recibido varios ciclos de diferentes fármacos biológicos¹, mientras que en el caso 2 utilizamos infliximab como fármaco de primera elección². Son pacientes en los que la psoriasis comienza en la edad adulta, con afectación de cara (en los dos) y dorso de las manos (en el primero), con una historia de brotes estrechamente ligados a situaciones de estrés y depresión. La respuesta inicial al placebo que presentó el primer caso en el ensayo clínico previo con efalizumab ha sido ya documentada y analizada por otros autores, poniéndola en relación con la rigurosa selección de pacientes que se produce en los ensayos clínicos y con factores emocionales³.

Sabemos que la afectación de cara y dorso de manos, así como la historia de brotes ligados a factores emocionales, son indicadores clínicos de mala respuesta y rebrotes intensos con los tratamientos convencionales. En nuestra experiencia personal, hemos observado que estos pacientes, tras una buena respuesta inicial a efalizumab y etanercept, van evolucionando hacia lo que conocemos como "respuesta perezosa" a estos fármacos en sucesivas reintroducciones, así como a importantes rebrotes en el curso de los tratamientos y, en ocasiones, al poco tiempo de la supresión de estos fármacos que llamamos de una forma coloquial "efecto corticoide" que ha sido observado por diversos autores⁴. Sin embargo, en estos casos, se puede esperar una buena respuesta a infliximab.

Los casos 3 y 4 de nuestra serie son pacientes con psoriasis vulgar de muchos años de evolución, con antecedentes familiares de psoriasis, en los que observamos una buena respuesta a los tratamientos impartidos durante ingresos hospitalarios, alternando con períodos de franca mala respuesta a los tratamientos ambulatorios ligados a aumentos en la ingesta etílica e incumplimiento de la terapéutica. En conjunto, estos pacientes recibieron en el pasado tratamientos con Goeckermann, PUVA, REPUVA, retinoides (acitretina), ciclosporina, efalizumab y etanercept. Es decir, que eran pacientes en los que se había empleado prácticamente toda la gama terapéutica para la psoriasis, con buenos resultados, pero con mala adhesión a los mismos.

En nuestra experiencia, este tipo de pacientes desarrollan formas "inveteradas", de intensidad y extensión variable, y desarrollan un marcado hospitalismo. Gracias a esto último, resulta fácil y muy conveniente adherirlos a un tratamiento en régimen de hospital de día como el de infliximab, que en estos pacientes debe ser acompañado de un estricto control de la ingesta etílica. Curiosamente, en ellos, la buena respuesta clínica es un factor que ayuda emocionalmente al autocontrol del paciente al mejorar la autoestima^{5,6}.

El mayor problema para la utilización de fármacos biológicos en nuestra área sanitaria es la presencia de la tuberculosis como un importante endemismo. Sin embargo, no son los únicos fármacos que presentan este problema en la práctica dermatológica, varios de los cuales, como la ciclosporina o el metotrexato, son utilizados en pacientes psoriásicos desde hace tiempo. En todas estas situaciones, antes de la utilización de fármacos biológicos, y en concreto de infliximab, debemos efectuar una cuidadosa evaluación y seguimiento de cada caso^{7,8}.

Para entender el problema particular que representa la tuberculosis en el contexto del manejo de un anti-TNF, debemos recordar las características especiales de la tuberculosis que, actualmente, se entiende como una enfermedad compleja infeccioso-inmunitaria. El *Mycobacterium tuberculosis* es, en muchos aspectos, un organismo único: difícil de demostrar en especímenes clínicos mediante tinciones y difícil de cultivar, su presencia en el organismo no desencadena anticuerpos circulantes específicos, sino una compleja reacción tisular inmune tardía, mediada por células, que nos va a mostrar, tras un largo período de incubación, un cuadro clínico variable con datos de daño y reparación tisular y, en áreas endémicas, con un elevado porcentaje de infección latente. Debemos tener en cuenta que lo que protege al huésped frente al bacilo de la tuberculosis es precisamente el TNF, ya que éste tiene un importante papel en la formación del granuloma, favorece la apoptosis de las células infectadas, regula la maduración de las células dendríticas, la actividad antimicrobiana de los macrófagos y la leucopoyesis. Por todo ello, los fármacos bloqueadores del TNF aumen-

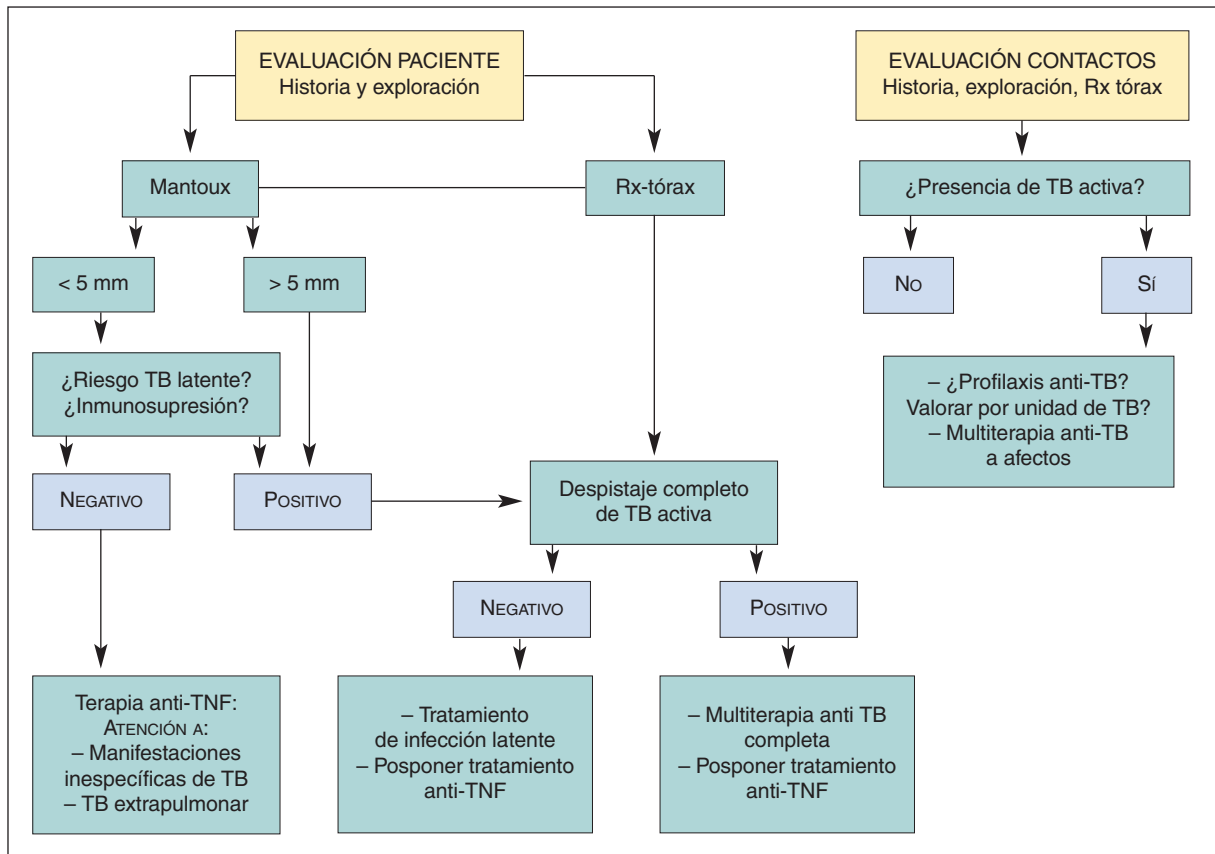


Figura 1. Pasos requeridos en el despistaje anti-tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento con un anti-TNF en áreas en las que la tuberculosis presenta una elevada incidencia o es endémica. Rx: radiografía; TB: tuberculosis; TNF: factor de necrosis tumoral.

tan el riesgo de una infección nueva y de activación de las infecciones latentes por micobacterias.

El problema práctico es la interpretación del Mantoux en un área endémica en la que un alto porcentaje de la población ha recibido la vacuna del bacilo Calmette-Guerin (BCG) o han estado en contacto con el bacilo a partir de personas o animales infectados, lo que puede dar positivo en la prueba de la tuberculina sin presencia de infección. Además, pacientes con tuberculosis latente o procesos autoinmunes, como la artritis reumatoide, pueden dar negativo en la prueba de la tuberculina en presencia de infección activa.

Como rutina, antes de iniciar una terapia con infliximab, se recomienda solamente realizar una prueba de la tuberculina y una radiografía de tórax. Además de eso, debemos añadir una cuidadosa anamnesis dirigida a los antecedentes personales de tuberculosis y de contacto con posibles fuentes de contagio, actuales y pasadas, que deben ser práctica habitual en el manejo de cualquiera de los llamados agentes biológicos, pero especialmente en el manejo de los anti-

TNF. En la figura 1 esquematizamos la conducta a seguir en estos pacientes.

En resumen, la utilización de biológicos como infliximab se demuestra útil en un abanico de posibilidades ilustradas en nuestros casos: pacientes psoriásicos con formas clínicas de mal pronóstico, pacientes en los que otros fármacos han dejado de ser eficaces y pacientes en los que creemos que la mala respuesta a los tratamientos se debe más al incumplimiento que a presentar una forma de psoriasis vulgar de mal pronóstico. Es de señalar, además, que este tipo de fármacos, con las debidas precauciones, puede utilizarse incluso en áreas en las que la tuberculosis es endémica. Todos nuestros casos llevan poco tiempo en tratamiento, pero hasta el momento han presentado una buena tolerancia, buena respuesta y sin efectos adversos reseñables.

Conflicto de intereses

Los autores de este artículo declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Haitz KA, Kalb RE. Infliximab in the treatment of psoriasis in patients previously treated with etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:120-5.
2. Guenther L, Langley RG, Shear NH, Bissonnette R, Ho V, Lynde C, et al. Integrating biologic agents into management of moderate-to-severe psoriasis: a consensus of the canadian psoriasis expert panel. *J Cutan Med Surg.* 2004;8:321-37.
3. Hick J, Feldman SR. Eligibility creep: a cause for placebo group improvement in controlled trials of psoriasis treatments. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:972-6.
4. 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:S171-81.
5. Bos JD, de Korte J. Effects of etanercept on quality of life, fatigue, and depression in psoriasis. *Lancet.* 2006;367:6-7.
6. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet.* 2006;367:29-35.
7. Ahmad K, Rogers S. Three years' experience with infliximab in recalcitrant psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:630-3.
8. Pispati P. The paradox of infection and inflammation: Friends or foes? The dilemma of biological usage in high endemic tuberculous areas. *Joint Bone Spine.* En prensa 2007.