



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.elsevier.es/ad



## Etanercept en psoriasis infantil

S. Pérez-Barrio y J.M. Careaga\*

Servicio de Dermatología. Hospital de Basurto. Bilbao. Vizcaya. España.

### PALABRAS CLAVE

Etanercept;  
Psoriasis infantil

### KEYWORDS

Etanercept;  
Childhood psoriasis

### Resumen

Exponemos el caso de un varón de 10 años con una psoriasis grave incapacitante y resistente a múltiples tratamientos, que hemos tratado con etanercept con éxito en nuestro Servicio de Dermatología.

El uso de etanercept en niños y adolescentes con psoriasis grave ha sido recientemente aprobado por la Agencia Europea del Medicamento, por lo que se convierte en el primer y único fármaco biológico autorizado para su utilización en la población infantil.

© 2010 Elsevier España, y AEDV. Todos los derechos reservados.

### Etanercept in childhood psoriasis

### Abstract

We present the case of a 10-year old male child with severe incapacitating psoriasis resistant to multiple treatments. He was treated with etanercept successfully in our Dermatology Department.

The use of etanercept in children and adolescents with severe psoriasis has been recently approved by the European Medicines Agency. Thus, it has become the first and only biological drug authorized for its use in the child population.

© 2010 Elsevier España, and AEDV. All rights reserved.

### Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente varón de 10 años de edad con psoriasis que se inició hace tres años en forma de psoriasis en gotas pruriginosa y recidivante. A medida que pasan los años la psoriasis se va agravando, presentando una pobre respuesta a la terapéutica tópica, por lo que es preciso iniciar tratamientos sistémicos. Inicialmente se ins-

taura tratamiento con Neotigason® (acitretino) sin lograr en varios meses ninguna respuesta. Ante este fracaso se vuelve a indicar un corticoide tópico en emulsión Adventan® (aceponato de metilprednisolona) como en un primer momento, transmitiendo la idea de eficacia y seguridad siempre que la utilización fuera la apropiada (con límite de días de aplicación hasta que el brote fuese controlado para disminuir a una aplicación a días alternos, o pasar a un corticoide de

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: JESUSM.CAREAGAALZAGA@sakidetza.net (J.M. Careaga)

menor potencia, e intentando preservar zonas como la cara, el cuello y el área genital). Con el tratamiento tópico se obtiene un resultado satisfactorio, pero no es posible la disminución de la frecuencia, ni la superficie de las zonas de aplicación, por lo que se suspende para evitar los efectos secundarios locales propios de los corticoides como la atrofia, las estrías, la fragilidad capilar y la hipertrichosis, así como la supresión de la función adrenocortical por absorción percutánea. Posteriormente se propone utilizar metotrexato a 7,5 mg/ semana, tratamiento que provoca intolerancia gástrica desde su inicio con la primera dosis, lo que obliga a su suspensión. Previamente se había desechado el tratamiento con fototerapia por varios motivos: en primer lugar porque el paciente era un niño hiperactivo de difícil control en esta modalidad terapéutica; en segundo lugar la situación familiar del paciente (madre soltera que cuidaba de tres hijos), no era la más adecuada para el correcto cumplimiento de la terapia, que obligaba al absentismo escolar de los niños y laboral de la madre varios días a la semana, lo que facilitaría aún más el deterioro de la calidad de vida de esta familia. Además, el riesgo de cáncer cutáneo era otro factor limitante que se tuvo en cuenta a la hora de desechar esta opción.

Ante el avance de las lesiones (*Psoriasis Area Severity Index* [PASI] 31) (fig. 1) y su diseminación por la cara (fig. 2) se valora utilizar uno de los tratamientos biológicos que han aparecido en los últimos años en el campo de la Dermatología, y que ha demostrado su eficacia en adultos con psoriasis grave. Al ser etanercept el único tratamiento biológico aprobado para uso en la edad pediátrica, se escoge como la mejor posibilidad terapéutica en ese momento, como uso compasivo y fuera de indicación. Se realiza previamente radiografía de tórax, prueba de la tuberculina, con anticuerpos antinucleares, anti-ADN, anti-ENA, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), todos ellos con resultados normales o negativos, y previa tramitación de la medicación como uso compasivo se inicia tratamiento con Enbrel® (etanercept) a dosis de 25 mg a la semana (0,8 mg/ kg). Después de 5 meses de tratamiento el paciente ha mejorado de forma espectacular (PASI de 31 a 0), sin presentar ningún efecto adverso ni problema asociado (fig. 3).

## Revisión bibliográfica

La psoriasis es una dermatosis inflamatoria frecuente que afecta al 1-3% de la población de los países occidentales, siendo en España la estimación de la prevalencia del 1,4%. En más del 70% de los casos se manifiesta antes de los 30 años y, aunque su etiología es desconocida, se cree que el peso etiopatogénico de la genética es fundamental cuando la enfermedad tiene un inicio precoz. Se han detectado al menos 6 locus de susceptibilidad para la psoriasis (PSOR1-PSOR6), encontrándose el principal determinante genético localizado en la región PSOR1 del complejo principal de histocompatibilidad (HLA), en un segmento de aproximadamente 200 kb en el cromosoma 6p21.3, aunque el gen exacto no se conoce todavía. Además, se ha detectado un predominio de determinados HLA como el *Cw-6*. Sobre esta base genética actuarían como desencadenantes determinados factores ambientales como superantígenos infecciosos



**Figura 1** Lesiones dispersas de predominio en gotas con extensa afectación de la superficie corporal.



**Figura 2** Importante y extensa afectación facial.



**Figura 3** Estado actual del paciente, con completa resolución de las lesiones de psoriasis corporales y faciales, lo que repercute en una mejora significativa de su estado psicológico.

(estreptococos, estafilococos, VIH y candidas), traumatismos (fenómeno de Koebner), fármacos (corticoides sistémicos, bloqueadores beta, litio, antimaláricos y algunos antihipertensivos) y el estrés<sup>1</sup>.

La psoriasis no se puede considerar una enfermedad infantil infrecuente, ya que representa el 4% de todas las enfermedades de la piel del niño, sin embargo, el impacto que ejerce en la calidad de vida y la salud en la población infantil no ha sido adecuadamente evaluado; pero por ello no ha de ser infravalorado, puesto que a nadie se le escapa que dicha repercusión ha de ser potencialmente alta.

La forma más frecuente de presentación en niños es la psoriasis en placas, seguida de la forma en gotas, que a su vez se manifiesta con mayor frecuencia en la infancia y adolescencia que en la edad adulta. Sin embargo, las formas pustulosas y eritrodérmicas se pueden considerar inusuales.

En cuanto a la localización, la afectación del cuero cabelludo es la más habitual y supone el lugar de inicio en un 40-60% de los pacientes menores de 20 años. También es frecuente la localización facial y la presentación en forma de psoriasis invertida, sobre todo la afectación de la zona del pañal, que probablemente se trate de una expresión del fenómeno isomorfo de Koebner.

Las uñas se ven afectadas con igual frecuencia que en los adultos, y su manifestación más frecuente es el *pitting*.

El 1% de los niños con psoriasis cutánea padecen artritis psoriásica, y esta última representa a su vez el 2% de las artropatías infantiles crónicas<sup>2</sup>.

Quando se trata de población infantil las diferentes opciones terapéuticas han de ser valoradas con suma precaución. A la hora de decantarse por una u otra se ha de tener en mente la idea de intentar mejorar el estado actual físico y psicológico del paciente, pero sin olvidarse de los potenciales efectos secundarios futuros de cada tratamiento y los inconvenientes de la utilización de algunas modalidades terapéuti-

cas, como la fototerapia (desarrollo de cáncer cutáneo y molestias asociadas con los desplazamientos a la terapia).

Por todo ello, las formas leves de psoriasis infantil generalmente son controladas con terapias tópicas como corticoides, breas, inmunomoduladores, derivados de la vitamina D y retinoides, en función de la edad.

En casos con una mayor afectación se puede optar por la fototerapia (UVB de banda estrecha), ya que el tratamiento sistémico (incluyendo ciclosporina, metotrexato y retinoides orales) en niños debiera ser considerado únicamente en casos graves, como los resistentes, eritrodérmicos, formas pustulosas, artropáticas o palmoplantares severas.

Hay que tener en cuenta que los ensayos clínicos realizados en niños son escasos, y que la mayoría de las publicaciones se focalizan en casos clínicos aislados, por lo que normalmente se tiende a extrapolar los resultados obtenidos en adultos.

Hasta ahora no se había aprobado por la *Food and Drug Administration* ningún tratamiento sistémico para niños y adolescentes con psoriasis en placas moderada-severa, y los que se utilizaban eran los que estaban autorizados para adultos, que tienen efectos secundarios más graves en niños. Por lo tanto, al no estar aprobado el uso de fármacos sistémicos como ciclosporina, metotrexato y retinoides orales en la psoriasis pediátrica, los niños a los que se les pautó este tratamiento debieran estar estrictamente monitorizados, vigilando los potenciales efectos adversos como fallo renal, hepatotoxicidad y cierre prematuro del hueso epifisario, entre otros<sup>3,4</sup>.

Por otra parte, la Agencia Europea del Medicamento ha aprobado recientemente la utilización de etanercept en la población infantil y juvenil (incluido en la ficha técnica con fecha de marzo de 2009).

Las indicaciones de prescripción son niños y adolescentes (8 a 17 años) con psoriasis grave en placas que no respondan o presenten intolerancia a otras terapias sistémicas o a la fototerapia.

Los estudios a realizar y las recomendaciones previas a su administración son las mismas que para adultos, incluyendo el cribaje para la tuberculosis y la vigilancia del desarrollo de procesos infecciosos. De igual manera, habrá que seguir las mismas recomendaciones que se dan en adultos respecto de los pacientes inmunodeprimidos, con enfermedad cardíaca o enfermedades desmielinizantes, o en relación con el posible desarrollo de neoplasias.

Hay que tener en cuenta que los datos sobre el uso de estos fármacos en la población infantil son limitados, y que todavía no hay estudios extensos de seguimiento. Sin embargo, un factor a favor es que en el caso de etanercept se cuenta con la experiencia de su utilización en artritis juvenil idiopática, patología para la que está aprobado su uso desde 1999 en niños de 2 a 17 años, siendo la dosis utilizada en este caso de 0,4 mg/kg dos veces a la semana por vía subcutánea. Según la Sociedad Española de Reumatología, en general, los efectos adversos en niños son similares y se dan con la misma frecuencia que los observados en pacientes adultos con artritis reumatoide. Los más frecuentes son: infecciones del tracto respiratorio superior, reacciones en el lugar de la inyección, cefalea, dolor abdominal, vómitos y náuseas. Se ha observado algún caso de gastroenteritis, depresión, gastritis, esofagitis y úlcera cutánea. El tipo de infecciones que se ha observado en niños con artritis crónica juvenil en tratamiento con etanercept son, normalmente, leves y similares a las que se producen en la población

pediátrica general. Asimismo, recomiendan que los pacientes expuestos al virus de la varicela que estén en tratamiento con etanercept, y no hayan padecido previamente la enfermedad ni hayan sido vacunados, detengan su administración de manera temporal.

En el caso de los niños, debido a la importancia que tiene en estos años la instauración de las vacunas, sería conveniente que previamente a la utilización de etanercept hubieran completado el calendario vacunal, ya que la administración de vacunas de virus vivos o atenuados está contraindicada mientras se realiza este tratamiento, pudiéndose administrar las vacunas de virus inactivados. Las respuestas a la vacunación suelen ser adecuadas, pero quizás menores que en otros pacientes que no se encuentran en tratamiento con fármacos anti-factor de necrosis tumoral<sup>3,5</sup>.

Esta reciente autorización se basa en los resultados obtenidos del primer ensayo clínico (estudio 211) de etanercept en niños y adolescentes con psoriasis en placas moderada-grave que se publicó en enero de 2008. Se trata de un ensayo aleatorizado de 48 semanas de duración en total. Inicialmente, 211 pacientes con psoriasis en placas (rango de edad de 4-17 años) fueron asignados a un ensayo doble ciego de 12 semanas con inyecciones subcutáneas de placebo o 0,8 mg/kg de peso corporal de etanercept (máximo de 50 mg), seguidas de 24 semanas de etanercept de forma abierta una vez a la semana. En la semana 12 el 57% de los pacientes que recibieron etanercept alcanzaron un PASI 75, en comparación con el 11% que recibieron placebo ( $p < 0,001$ ). El 75% de los pacientes tratados con etanercept alcanzaron el PASI 50 frente al 23% del grupo placebo. El 27% alcanzaron el PASI 90 en el grupo tratado frente al 7% del grupo placebo en la semana 12 ( $p < 0,001$ ).

En la semana 36, después de 24 semanas de etanercept en abierto, los índices PASI 75 fueron del 68 y el 65% para los pacientes asignados inicialmente a etanercept y placebo, respectivamente.

En la semana 36 fueron 138 pacientes los que se sometieron a una segunda aleatorización a placebo o etanercept; durante este periodo de retirada, que duró hasta la semana 48, la respuesta desapareció en 29 de los 69 pacientes (42%) asignados a placebo. Se produjeron 4 acontecimientos adversos graves (incluidas tres infecciones) en tres pacientes durante el tratamiento con etanercept en abierto, resolviéndose sin complicaciones<sup>6</sup>.

Anteriormente, los casos publicados de utilización de etanercept en niños y población adolescente habían sido únicamente series de casos pequeñas y casos aislados.

Kress publicó en el año 2006 una serie de 10 niños y adolescentes de 8-18 años con psoriasis moderada-grave que fueron tratados con etanercept. Cinco pacientes asociaban síntomas de artritis psoriásica y otro tenía lesiones en gotas de psoriasis, además de placas. Los pacientes con un peso mayor a 50 kg recibieron una dosis de 0,4 mg/kg dos veces a la semana y los que tenían un peso inferior, una dosis de 25 mg de etanercept dos veces a la semana. Los 10 pacientes alcanzaron el blanqueamiento completo o casi completo, y el tiempo medio de respuesta para la clínica cutánea fue de dos a tres meses. La mayoría de los casos se encontraban en tratamiento concomitante con otras medicaciones, como esteroides tópicos, metotrexato y ciclosporina, y al añadir etanercept fue posible disminuir o discontinuar los

tratamientos previos. El único efecto adverso reportado fueron las reacciones en el lugar de inyección<sup>7</sup>.

Hawrot et al publicaron 9 casos en pacientes con edades comprendidas entre 8-18 años con psoriasis generalizada recalcitrante que habían recibido tratamiento con etanercept a dosis de 25 mg, o 0,4 mg/kg/dosis dos veces a la semana o 50 mg en única dosis semanal. Cuatro de los pacientes fueron tratados únicamente en monoterapia y el resto en terapia combinada (tópica o sistémica). El curso del tratamiento fue de 3 a 14 meses y se consiguió el blanqueamiento o una importante mejoría en 7 de 9 pacientes, respuesta que se mantuvo en el tiempo, y en 2 de 9 un efecto insignificante o dudoso. Una paciente desarrolló mononucleosis, por lo que se discontinuó etanercept, recuperándose esta sin ningún incidente. Los pacientes presentaron en general una buena tolerancia al tratamiento, aunque se remarca el efecto emocional de los pinchazos<sup>8</sup>.

Papoutsaki et al presentaron los casos de 4 niños con edades comprendidas entre los 6 y los 15 años que fueron tratados dos veces a la semana con etanercept 0,4 mg/kg. Uno de ellos presentaba una psoriasis pustulosa generalizada que además asociaba artritis, otros dos psoriasis en placas y el último una forma grave palmoplantar. Dos de ellos alcanzaron la remisión completa a las 12 semanas (uno de ellos un niño con psoriasis en placas y el otro era el paciente con la forma pustulosa y afectación articular, que también mejoró de forma sustancial) y los otros dos pacientes alcanzaron el PASI 50 a las 12 semanas, que posteriormente se vio incrementado a PASI 75 en la semana 24. En todos los casos el tratamiento fue bien tolerado y no se observó la aparición de efectos adversos. Uno de ellos suspendió el tratamiento alcanzando un PASI de 0 a la semana 12 de volverlo a reintroducir, y otro paciente continuó con respuesta mantenida después de 77 semanas de tratamiento continuado sin efectos adversos asociados<sup>4</sup>.

En España ha sido publicado en el año 2007 el caso de un adolescente de 16 años con psoriasis en placas grave que recibió tratamiento con etanercept, previa autorización del Ministerio de Sanidad y Consumo, a dosis de 50 mg dos veces a la semana durante dos meses, reduciéndose la dosis posteriormente a 25 mg dos veces a la semana, con una buena respuesta, buena tolerancia y sin efectos adversos. A los 6 meses presentó un empeoramiento de la psoriasis, por lo que la dosis fue aumentada a 25 + 50 mg a la semana<sup>9</sup>.

Recientemente, en 2009, han sido publicados tres casos de adolescentes que habían sido tratados con etanercept a dosis de 25 mg a la semana, alcanzando todos ellos el PASI 75 a las 24 semanas, continuando la excelente respuesta después de un año de tratamiento. Como efectos adversos sólo se reportaron molestias locales en el lugar de inyección<sup>10</sup>.

Las publicaciones sobre la utilización de otros fármacos biológicos diferentes a etanercept en pacientes con psoriasis infantil han sido casos aislados y no se ha comunicado hasta ahora ningún resultado de ensayos clínicos en población infantil con psoriasis y otras moléculas. Hasta ahora ha habido dos publicaciones del uso de infliximab en población infantil con psoriasis<sup>11,12</sup> y no hay hasta el momento literatura sobre el uso de adalimumab en este tipo de indicación.

Por tanto, con la autorización para su uso en niños y adolescentes con psoriasis grave, etanercept se convierte en el primer fármaco biológico aprobado para el tratamiento de la psoriasis en población infantil.

Asimismo, se empiezan a apuntar otras posibles modalidades terapéuticas, como la utilización de terapias combinadas, por ejemplo con fototerapia. Moore et al comunicaron que la combinación de etanercept con fototerapia UVB de banda estrecha tres veces a la semana incrementaba la eficacia del tratamiento sin aumentar los efectos secundarios<sup>13</sup>.

Asistimos a la entrada en una nueva era en el tratamiento de la psoriasis. Una vez más se abre un amplio campo de investigación en la Dermatología actual.

### Puntos clave

- Etanercept es el primer y único tratamiento biológico autorizado para la psoriasis en la población infantil.
- Etanercept se convierte en el tratamiento sistémico de primera línea para la psoriasis en niños.
- Etanercept está indicado en niños y adolescentes (8-17 años) con psoriasis grave en placas que no respondan o presenten intolerancia a otras terapias sistémicas o a la fototerapia.
- La posología de etanercept en niños con psoriasis es de 0,8 mg/kg en inyección subcutánea (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana durante un periodo máximo de 24 semanas. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas. Si está indicada una repetición del tratamiento deben seguirse las mismas pautas sobre la duración.

### Conflicto de intereses

S. Pérez-Barrio y J. M. Careaga han participado en ensayos clínicos, han efectuado asesorías, han recibido honorarios por conferencias o financiación para asistir a actividades de formación con el patrocinio de: Abbott, Merck-Serono, Wyeth, Schering-Plough y Novartis.

### Bibliografía

1. Casanova JM, Pujol RM, Ribera M. Tratamiento de la psoriasis en placas moderadas y graves con fármacos biológicos. *Piel*. 2008;23:475-7.
2. Ferrándiz C, Ferrándiz-Pulido C. Psoriasis infantil. Particularidades y aspectos terapéuticos. *Piel*. 2008;23:503-10.
3. Sukhatme SV, Gottlieb AB. Pediatric psoriasis: updates in biologic therapies. *Dermatol Ther*. 2009;22:34-9.
4. Papoutsaki M, Constanzo A, Massotta A, Gramiccia T, Soda R, Chimenti S. Etanercept for the treatment of severe childhood psoriasis. *Br J Dermatol*. 2006;154:181-3.
5. Belazarian L. New insights and therapies for teenage psoriasis. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20:419-24.
6. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I, et al; Etanercept Pediatric Psoriasis Study Group. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2008;358:241-51.
7. Kress DW. Etanercept therapy improves symptoms and allows tapering of other medications in children and adolescents with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54 3 Suppl 2:S126-S8.
8. Hawrot AC, Metry DW, Theos AJ, Levy ML. Etanercept for psoriasis in the pediatric population: experience in nine patients. *Pediatr Dermatol*. 2006;23:57-71.
9. Blaya Álvarez B. Psoriasis cretácea en un adolescente. *Atlas Clínico en Psoriasis*. Madrid: Wyeth Farma; 2007. p. 12-3.
10. Ruiz-Villaverde R, Sánchez-Cano, Abalos-Medina. Adolescent plaque psoriasis: Our experience using etanercept. *JEADV*. 2009;23:954-82.
11. Menter MA, Cush JM. Successful treatment of pediatric psoriasis with infliximab. *Pediatr Dermatol*. 2004;21:87-8.
12. Farnsworth NN, George SJ, Hsu S. Successful use of infliximab following a failed course of etanercept in a pediatric patient. *Dermatol Online J*. 2005;11:11.
13. Moore A, Wright E, Ostrowski L, Moore T. Etanercept and narrowband UVB combination therapy for plaque-type psoriasis shortens onset of action in both adults and children. *J Am Acad Dermatol*. 2006 3 Suppl 2:AB217.