

ERITRODERMIA PSORIATICA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB

Loreto Tejos Avello,* Yolimar Díaz,* Erika Páez**

Loreto Tejos Avello, Erika Páez, Yolimar Díaz. **Eritrodermia Psoriática. Respuesta al Tratamiento con Infiximab.** Derm. Venez, 2003, 41: 24-27

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad autoinmune, crónica; que hoy se reconoce que está mediada por los linfocitos T, asociada a señales co-estimuladoras cuya función principal es la secreción de citoquinas. En la actualidad existen nuevos productos biológicos capaces de inhibir algunas citoquinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT alfa) la cual interviene en este intrincado proceso.

Presentamos una paciente de 35 años con diagnóstico de psoriasis en placa desde 1989, que recibió múltiples tratamientos (corticosteroides tópicos, derivados de la vitamina D, UVB, PUVA, metotrexato, acitretino, ciclosporina, colchicina). Desde el año 2001 presenta eritrodermia psoriática refractaria a tratamiento, por lo que se decide el uso de infliximab (anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral alfa) a una dosis de 3 mg/kg peso. Después de la segunda semana de haber recibido el tratamiento, experimentó una mejoría notable de la psoriasis, con una reducción de un 81 % del PAST con respecto al ingreso la cual ha persistido después de 5 dosis.

Palabras clave: Eritrodermia, psoriasis, infliximab.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic autoimmune disease that today is recognized as mediated by T lymphocytes, associated to co-stimulatory signals whose main function is cytokine secretion. At present there are new biological products capable of inhibiting such cytokines, among them TNF alpha, that intervenes in this complicated process. We treated a 35-year old patient with a plaque psoriasis diagnosis since 1989, who had received multiple treatments (topical corticosteroids, vitamin derivatives, PUVA, methotrexate, acitretin, cyclosporine, colchicine)

Since 2001 she has presented psoriatic erythrodermia, refractory to treatment, due to which it was decided to use infliximab (anti-tumoral necrosis factor monoclonal antibody) at a 3 mg/kg dose. After the second week of treatment she showed a notable improvement of her psoriasis, with a 81 % reduction of PAST in relation to the beginning of treatment, that has persisted after 5 doses.

Key words: Eritrodermia, psoriasis, infliximab.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la inmunopatogénesis de la psoriasis en la última década ha tenido un efecto significativo para el logro de nuevas terapias, más efectivas y con menos efectos adversos. En el pasado, los tratamientos eran relativamente menos específicos y con efectos adversos que involucran múltiples órganos. Recientemente la biotecnología ha creado nuevas opciones terapéuticas como son los productos biológicos, entre los cuales se encuentra el infliximab, descrito ampliamente en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. En psoriasis severa, es más reciente su utilización.

Nosotros reportamos una experiencia con este medicamento en una paciente con eritrodermia psoriática resistente a tratamientos convencionales.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 35 años de edad, con diagnóstico de psoriasis en placas desde el año 1989, quien recibió tratamiento con esteroides tópicos, derivados de la vitamina D, UVB, PUVA, acitretino, metotrexato, con mejoría clínica parcial y efectos adversos que ameritaron su suspensión; incrementándose en severidad y extensión la psoriasis.

En los dos últimos años progresa a eritrodermia psoriática, que amerita hospitalización en 4 ocasiones. Fue tratada con ciclosporina con una buena respuesta clínica, pero desarrolla hipertensión arterial y fotosensibilidad, que

* Residente de Postgrado de dermatología. Instituto de Biomedicina. Caracas.

** Adjunto del Instituto de Biomedicina. Jefe de la Unidad de Psoriasis. Autor de correspondencia: Erika Páez, Instituto de Biomedicina, Apartado 4043, Caracas 1010A, Venezuela.

mejora al omitir tratamiento. El uso de coichicina sólo evidencia escasa y lenta mejoría clínica. Debido a la evolución tórpida y difícil manejo se decide hospitalizar a la paciente para administrar un nuevo producto biológico denominado infliximab.

Al examen físico de ingreso: fototipo IV, eritema, infiltración, descamación severa y generalizada, con un PASI (índice de severidad por área) 48. Uñas hipertróficas de coloración amarillo-verdoso y ectropion.

Previo al inicio del tratamiento se le practicaron exámenes de laboratorio (hematología completa, urea, creatinina, glicemia, transaminasas, bilirrubina, glutamil transpectidasa, electrolitos, VDRL, HIV), PPD, Rx de tórax; los cuales resultaron normales. EL cultivo micológico de las uñas fue negativo. Los cuales se repitieron al finalizar cada dosis.

Se administró antihistamínicos orales 5 días antes e incluso 5 días después de la medicación.

El infliximab se calculó a 3 mg/ Kg/peso dosis. Se administró por vía endovenosa; el 2° ciclo lo recibió a la segunda semana y luego ciclos sucesivos mensuales.

Es importante resaltar que el medicamento debe mantenerse a temperatura de 2-8°C, para evitar su precipitación.

Forma de administración:

El producto de cada frasco (frasco 100 mg) fue diluido en 10 cc de solución fisiológica, los frascos del producto ya diluido se incorporaron a 250 cc de solución fisiológica. Se administró por vía endovenosa a través de un sistema de macrogotero con filtro para hemoderivados.

El goteo inicial fue de 10 gotas/minuto con incremento de 10 gotas cada 30 minutos, se mantiene en 40 gotas por minuto hasta terminar la medicación.

Controles estrictos de tensión arterial, pulso, frecuencia respiratoria y temperatura fueron realizados durante la administración del infliximab y 2 horas después de la misma, se recomendó evitar la ingestión de alimentos y ejercicio intenso.

EVOLUCIÓN

Nuestra paciente ha recibido 5 ciclos de infliximab, presentando una mejoría desde el 2° ciclo de tratamiento.

El PAST al culminar los 5 ciclos fue de 9, con un porcentaje de reducción del PAST de 81% con respecto al ingreso.

Presentando como efectos adversos, impétigo, descamación fina en las manos posterior al 1° ciclo y urticaria, efluvium telógeno en el 2° ciclo, resuelta sin complicaciones. No presentó alteraciones de los exámenes paraclínicos con respecto al ingreso.

DISCUSIÓN

La psoriasis es una patología inmunitaria inflamatoria crónica que afecta al 5% de la población mundial y altera la calidad de vida de los pacientes.¹

Las dificultades terapéuticas en esta patología, las frecuentes recaídas en el tratamiento y los efectos adversos a los tratamientos hasta ahora conocidos, ha llevado a profundas investigaciones para la obtención de nuevos medicamentos. Gracias al avance de la biología molecular se han desarrollado varios productos biológicos, uno de estos es el infliximab.

Este es un anticuerpo monoclonal TgG, murino, humanizado, dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa.²

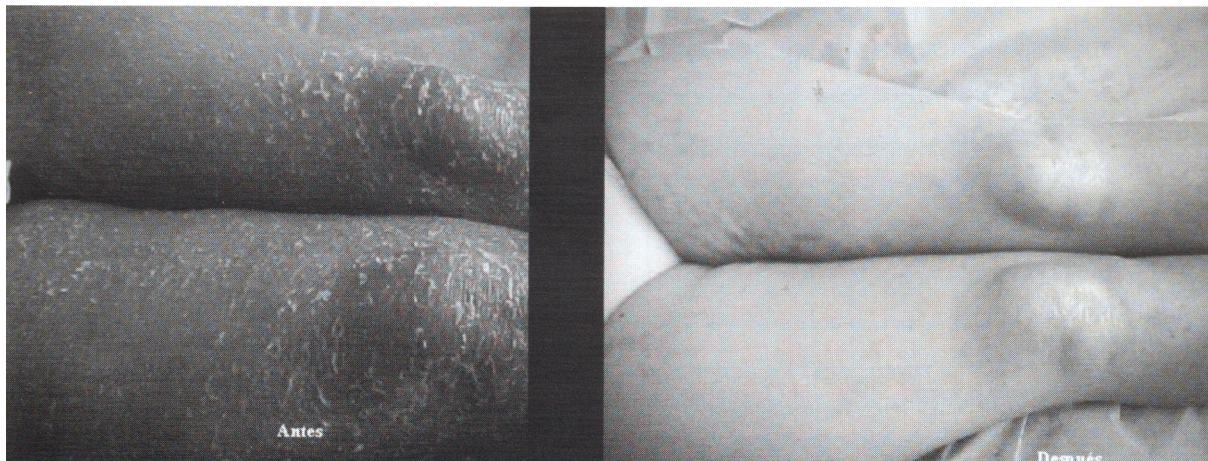
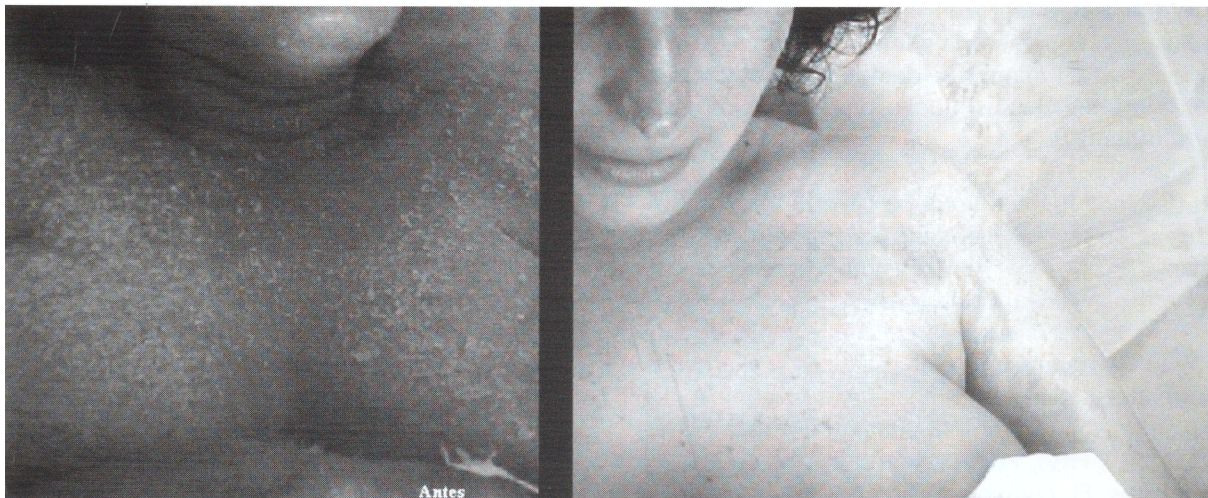
Fue autorizado por primera vez por la FDA (Administración de Alimentos y Drogas) en el año 1998 y CPMIP (Comisión Europea para Evaluación de Medicamentos y Alimentos) en 1999³

Los beneficios del infliximab en psoriasis fueron evidenciados en una paciente con enfermedad de Crohn, que tenía desde hace 20 años antecedente de psoriasis.⁴

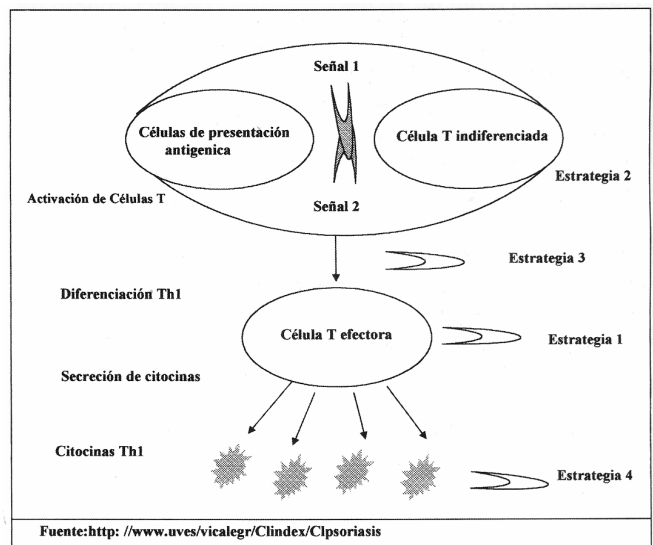
Actualmente está aprobado en los Estados Unidos por la FDA, sólo para artritis reumatoidea y enfermedad de Crohn.

Existen reportes en la literatura del infliximab, en psoriasis moderada, severa, eritrodermia psoriática y artritis psoriática. Se ha usado también en otras patologías dermatológicas como pioderma gangrenoso, eritema anular.^{5,6,7,12}

En la actualidad existen datos demostrando que la psoriasis es una reacción inmune mediada por linfocitos T en la que intervienen las células CD4 + y células T CD8+ epidérmicas. Para que las células induzcan la formación de la placa de psoriasis, son estimuladas por las células de presentación antigénica a nivel ganglionar y migran a la piel. Esta activación requiere de la presencia de dos señales, la primera de reconocimiento del antígeno y la segunda de señales coestimuladas. De esta estimulación se produce una célula T efectora, de memoria CD45RO + que su función principal es la producción de citoquinas, que en el caso de la psoriasis presenta un patrón de secreción Th1, con secre-



ción de interleuquina 2 e interferon gamma. La activación de estas citoquinas y la interacción celular serían responsables de los cambios epidérmicos y vasculares propios de la psoriasis. Dado la existencia de varios procesos en la patogenia inmune, se están diseñando diversos agentes biológicos (anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión, proteínas humanas recombinantes) dirigidos a modificar estos procesos. Existen medicamentos que reducen las células efectoras (estrategia 1, Alefacet); que inhiben la activación células T o la señal co-estimuladora (estrategia 2, Efalizumab); que modifican el patrón de secreción de citoquinas (estrategia 3, Oprevelkin); o que inhiben la actividad de las citoquinas producidas por las células T efectoras y los queratinocitos (estrategia 4, Etarnecept e Infiximab).^{8,9,11} (Cuadro)



PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Es un anticuerpo monoclonal quimérico humanizado derivado de ratón que neutraliza la actividad biológica del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa). El mecanismo se produce por la unión de la droga con alta afinidad tanto en su forma soluble, como transmembrana, al TNF alfa, inhibiendo la unión de este con sus receptores los cuales se encuentran en células presentadoras de antígenos, queratinocitos y linfocitos. De igual manera neutraliza el TNF alfa circulante.

Las vías de eliminación de infliximab no se han caracterizado actualmente.¹¹

En estudios clínicos con infliximab, las reacciones adversas medicamentosas atribuidas al medicamento, se observaron en el 57% de los casos.

Los efectos adversos reportados son agudos, durante la administración, y van desde prurito hasta shock anafiláctico, se ha asociado a reacción de hipersensibilidad tardía. Entre los efectos adversos, las infecciones ocupan el primer lugar con 22% y en orden de frecuencia los órganos afectados son, respiratorio (neumonía, bronquitis aguda y sinusitis) piel y faneras (foliculitis, erupción bullosa, dermatitis fúngica, eccema). También ha sido asociado con tuberculosis y enfermedades linfoproliferativas.¹⁰

En las investigaciones realizadas con infliximab en más de 150.000 pacientes con artritis reumatoidea se ha observado, una buena respuesta clínica con escasos efectos adversos.

Las contraindicaciones para su administración son: infecciones graves, sepsis, tuberculosis, insuficiencia cardíaca y pacientes con hipersensibilidad conocidas al infliximab. Los resultados publicados reportan una reducción del PASI respecto al ingreso de 75% y el 50% de la mejoría persiste hasta la semana 26 del tratamiento.^{6,7}

Hay evidencia en la literatura, que el uso de metotrexato con infliximab reduce la formación de anticuerpos frente al infliximab.^{13,14}

En nuestra paciente mostró una buena aceptación del medicamento, así como mejoría clínica evidente y escasos efectos adversos. Debido a la experiencia limitada en eritrodermia psoriática, nos planteamos administrar el infliximab

cada 2 meses, para evitar la formación de anticuerpos contra el infliximab y asociar otro medicamento tipo coichicina; y de acuerdo a la respuesta clínica omitir éste.

BIBLIOGRAFÍA

1. Griffiths CE. Psoriasis 2000. The State of the Art today and tomorrow. *Br J Dermatol* 2001; 144 suppl 58:3-10.
2. Don Mehrabi, Md Joshua B. DiCarlo, MD, Seaver, L. Soon, MD and Calvin O Mccall, MD. Advances in the Management of Psoriasis Monoclonal antibody therapies. *International Journal of Dermatology* 2002; 41:827-835.
3. Ryan P, O'Quinn, MD, Jami L. Miller, MD The Effectiveness of Tumor Necrosis Factor alfa Antibody (Infliximab) in Treating Recalcitrant Psoriasis. *Arch Dermatol* 2002; 138:
4. Charles J MID, Kiron M, MD, Alice Gottlieb MD, PhD. Treatment with anti-tumor necrosis factor alfa monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions. *J Am Dermatol* 2000; 42:829-30.
5. Chaudhari U, Roman P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, and Gottlieb AB. Efficacy and safety of Infliximab monotherapy for plaque type psoriasis: a randomized trial *Lancet* 2001;357:842-7.
6. Alice Gottlieb, MD, Salman Masud, Rallapalli Ramamurthi, PhD. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor alfa monoclonal antibody (Infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48s:68-75.
7. Rudolf E MD, Holger Aust, MS, Jurgen Knop, MD. Treatment of psoriasis with the chimeric monoclonal antibody against tumor necrosis factor alfa, Infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:886-91.
8. Kueger J. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:1-23.
9. Kirby B, Griffiths CE. Psoriasis: the future. *Br J Dermatol*. 2001; 144 Suppl 58:37-43.
10. Infliximab. Hospital Universitario del Marqués de Valdecillo. Disponible en: URL: <http://www.humv.es/funciones/servicios/centrales/far/informacion>
11. Prashant Singri, MD; Dennis P. West PhD; Kenneth B. Gordon, MD. Biologic Therapy for Psoriasis. *Arch Dermatol* 1138, May 2002.
12. LaDuca JR, Gaspari AA. Targeting tumor necrosis factor alfa, new drug used to modulate inflammatory diseases. *Dermatol Clin* 2001; 196:17-635.
13. Kirby B, Marsland AM, Carmichael AJ, Griffiths CE. Successful treatment of severe recalcitrant psoriasis with combination infliximab and methotrexate *Clin Exp Dermatol* 2001;26:2-29
14. Ogilvie AL, Antoni C, Dechant C, et al. Treatment of psoriatic arthritis with antitumor necrosis factor -alpha antibody clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotrexate. *Br J Dermatol* 2001;144:587-589.