

CASOS CLÍNICOS

Reporte del uso de infliximab en psoriasis generalizada y resistente

Use of infliximab in refractory and extended psoriasis report

José Catacora¹, Rosa Yataco¹, Patricia Montesinos¹.

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria hiperproliferativa de causa desconocida y multifactorial. Es la primera causa de consulta y hospitalización en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI). Se presenta un caso de tratamiento exitoso con infliximab en un paciente con psoriasis extensa y resistente a terapia convencional.

Palabras clave: Psoriasis, Infliximab, Terapia

SUMMARY

Psoriasis is an inflammatory hyperproliferative disease of unknown cause and polygenic factors. Is the most common disease among patients requiring hospitalization in Dermatology Service of Guillermo Almenara Irigoyen Hospital (GAIH). Here we report on the successful treatment with infliximab in a patient with refractory and extensive psoriasis.

Key words: Psoriasis, Infliximab, Therapy

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria hiperproliferativa de causa desconocida y patogénesis multifactorial que afecta al 2-3% de la población en países anglosajones^{1,2} y aunque no se cuenta con estudios epidemiológicos en nuestro país, es motivo de consulta repetida y es la primera causa de consulta dermatológica en el Hospital Nacional Guillermo Almenara I. (HNGAI), y también la primera causa de hospitalización en nuestro servicio.

Con frecuencia el impacto psico-social de la psoriasis es mayor que la misma enfermedad y los pacientes reciben múltiples formas de tratamiento, solos o en combinación, que producen mejorías usualmente temporales. Esto causa frustración e insatisfacción tanto para el paciente como para el médico con expectativa constante por nuevas formas de tratamiento para controlar esta enfermedad crónica e incurable.

En este reporte presentamos un caso de empleo exitoso de infliximab luego de tres dosis en un paciente con psoriasis

extensa y resistente a terapia convencional que tuvo severo impacto en su calidad de vida.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 44 años de edad, casado, natural y residente de Lima, quien es admitido en el servicio de Dermatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara por exacerbación de su psoriasis en placas generalizada, luego de interrumpir la terapia por falta de respuesta.

Su enfermedad comenzó en 1992 con lesiones en cuero cabelludo acompañadas de escamas y prurito por lo que acude al dermatólogo, quien le realiza biopsia de cuero cabelludo y le diagnostica psoriasis. Le inició terapia tópica con cremas preparadas y al no obtener resultados positivos recurre a medicina naturista empleando vacunas de contenido desconocido acentuándose aún más las lesiones. En vista de ello recibe diferentes tratamientos prescritos por dermatólogos, en for-

¹ Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Guillermo Almenara I. EsSALUD. Lima-Perú.
Correo electrónico: jgcatacora@yahoo.com

ma irregular, como acetona de triamcinolona, ácido salicílico, clobetasol y cremas preparadas, obteniendo mejoría leve y temporal. Durante los siguientes tres años su enfermedad cursó con episodios de exacerbación de lesiones en el cuero cabelludo y generalización al resto del cuerpo lo que afectaba seriamente su vida normal, causando incluso la pérdida de puesto laboral por un año aproximadamente.

En julio de 1995 otro médico inicia por primera vez terapia sistémica con metotrexato 2.5 mg media tableta al día hasta diciembre de 1995 sin obtener mejoría, por lo que reinicia tratamiento tópico. En febrero de 1996 recibe acitretina 25mg/día por dos meses, tratamiento que abandona por falta de respuesta. Luego recurre a un hospital donde le indican metotrexato 5mg/semana de enero a mayo de 1997, incrementando la dosis a 20mg/semana desde mayo hasta agosto del mismo año, lo que finalmente descontinúa por no conseguir mejoría, con el resultado de severa agudización de la psoriasis siendo transferido a nuestro hospital.

Presentaba al ser evaluado por primera vez prurito severo, ardor cutáneo, malestar general y sensación de alza térmica además de ansiedad, tristeza, depresión, dificultad para dormir, pérdida de peso y dolores articulares en manos, tobillos y rodillas. Requirió hospitalización por psoriasis pustulosa generalizada confirmada con biopsia, mejorando parcialmente con metotrexato 15mg IM/semana, psicofármacos y terapia tópica. Desde entonces su enfermedad siguió un curso ondulante y lentamente progresivo que requirió 11 hospitalizaciones, principalmente por la imposibilidad de conseguir mejoría en forma ambulatoria.

En cuanto a los tratamientos sistémicos, recibió además de metotrexato, ciclosporina, corticosteroides sistémicos, PUVA y RePUVA sin conseguir aclarar las lesiones. Metotrexato fue administrado en cursos interrumpidos por efectos secundarios, principalmente náuseas y vómitos, sin obtener mejoría importante alcanzando un acumulado de 750mg. Recibió acitretina sola y combinada a dosis entre 25 y 75mg/día sin obtener resultados satisfactorios. Su uso con PUVA (RePUVA) motivó una exacerbación severa y la fototerapia tuvo que ser suspendida. Posteriormente continuó recibiendo ciclos paliativos con acitretina. En 2003 se intentó nuevamente PUVA por tres meses sin resultados por lo que fue interrumpida. En el 2000 se comenzó a usar ciclosporina a dosis de 2.5mg/kg con acitretina, pero fue suspendida luego de diez días por cefalea, náuseas y vómitos. Se usó nuevamente ciclosporina en 2002 y 2003 a dosis de 4mg/kg con mejorías parciales, pero fue suspendida finalmente por seguridad al desarrollar litiasis renal bilateral.

Durante el curso de su enfermedad nunca presentó aclaración completa, presentando PASI entre 10 y más de 26. Requirió un total de 11 hospitalizaciones antes de iniciar terapia biológica y desarrolló dos episodios de psoriasis pustulosa generalizada. Su enfermedad tuvo severa repercusión en su vida familiar y en su desempeño laboral con inestabilidad de toda índole. Además, se detectó osteoporosis axial desde 1999, y osteopenia de cuello femoral en 2006.

Como antecedentes de importancia su abuela materna y un tío materno tuvieron psoriasis. No tenía historia de otra enfermedad en la familia, tampoco de enfermedades autoinmunes, neurológicas o de cáncer.

Sus antecedentes personales incluían rinitis alérgica, gastritis crónica y migraña, además de la litiasis renal bilateral que presentó mientras recibía terapia por psoriasis. El paciente no refería hábitos nocivos como ingesta de alcohol o tabaquismo.

Entonces en agosto 2006 es admitido en nuestro hospital por exacerbación de la enfermedad con prurito severo. Presentaba placas eritemato-descamativas generalizadas en cabeza, tronco y extremidades incluyendo las uñas con onicolisis y foveas ungulares, sin compromiso de mucosas que afectaban aproximadamente 45% de la superficie corporal (Fotografía 1 y 2).



Fotografías 1 y 2. Compromiso del 45% de superficie corporal antes del tratamiento. PASI 23.5, DLQI 20

El Psoriasis Area Severity Index (PASI) era de 23.5, Dermatology Life Quality Index o Índice Dermatológico de Calidad de Vida (DLQI) de 25. El resto del examen clínico no presentaba alteraciones de importancia. Los exámenes auxiliares previos al tratamiento incluyeron recuentos hematológicos completos, examen de orina, bioquímica renal y hepática que fueron normales. La radiografía de pulmones fue normal, la prueba de PPD fue negativa lo mismo que el dosaje de anticuerpos antinucleares. Luego de discutir su caso y explicarle al paciente el 29 de agosto 2006 se decide iniciar terapia con infliximab a dosis de 5mg/kg en infusión intravenosa, total 355mg lo que recibió en dos horas. Para su administración se elaboró un protocolo de uso de infliximab, ficha de recolección de datos y consentimiento informado. La droga fue administrada por el personal de enfermería de nuestro servicio quien recibió las explicaciones e instrucciones necesarias del protocolo. La preparación y administración fueron supervisadas directamente. Como premedicación se administró paracetamol 500mg y desloratadina 5mg. No hubo efectos secundarios de importancia salvo cefalea y somnolencia leves. Luego de dos horas de concluida la infusión se retiró la vía endovenosa y el paciente fue dado de alta al día siguiente como precaución. Al cabo de dos semanas el prurito era casi ausente y esporádico, con PASI de 14.3 y DLQI 14.

El paciente no había presentado enfermedades intercurrentes y sus exámenes hematológicos, de función hepática y renal normales. El examen de orina mostró presencia de tres hematíes por campo atribuidos al antecedente de litiasis renal. Recibió entonces la segunda dosis de infliximab 5mg/kg, total 347.5mg sin efectos secundarios.

En la semana seis solo presentaba prurito leve en la frente y área pre-esternal, estornudos y secreción nasal acuosa en relación a rinitis alérgica habitual. El PASI era de 9.6 y el DLQI de 4, con mejoría de PASI 69 (Fotografías 3 y 4).



Fotografías 3 y 4: PASI 9.6, DLQI 4, mejoría de PASI 69

Con similares precauciones se administra tercera dosis de 360mg sin efectos secundarios. Para la semana 14 el paciente no presentaba molestias ni prurito, el PASI era de 0.3 y el DLQI de 0 (Fotografías 5 y 6), y se administra cuarta dosis de 360mg de infliximab.



Fotografías 5 y 6: PASI 2.3, DLQI 0, mejoría de PASI 90

En la figura 1 se grafica la evolución de PASI, DLQI y mejoría de PASI que alcanzó su máximo de PASI 99 en la semana 15.

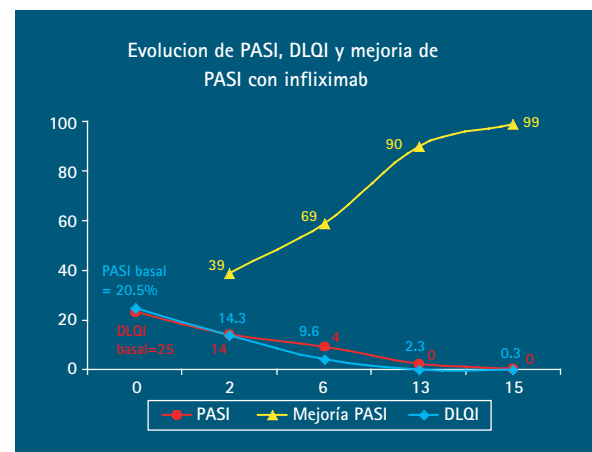


Figura 1: Evolución de PASI, DLQI y mejoría de PASI

DISCUSIÓN

Cada vez se viene descubriendo mayor información y claves de la disregulación inmune presente en la patogénesis de la psoriasis. Ésta se caracteriza por un aumento de la actividad de las células presentadoras y citoquinas tipo 1 de las células T helper (TH1) resultando en placas rojas y descamativas, y en algunos pacientes artritis. Se calcula que entre el 6 y 11% de los pacientes con psoriasis desarrollan en algún momento artropatía asociada.^{3,4}

Por su carácter crónico, controlable pero no en todos los casos, requiere consultas y medicación fre-

cuentes, pudiendo causar gran insatisfacción por su falta de resolución total, y tiene un serio impacto en la calidad de vida relacionada con la salud⁵⁻⁷ aún en pacientes con limitado compromiso cutáneo⁸. De hecho está demostrado que puede causar tanta incapacidad como el cáncer, la artritis y enfermedad cardíaca⁹. El impacto de la psoriasis en la calidad de vida se extiende más allá de los aspectos físicos, causado por los síntomas de dolor, prurito, sangrado, descamación o artritis. Afecta las actividades diarias, la percepción emocional, las relaciones sexuales, la decisión de tener hijos y la elección de carreras^{2,5,6}. Los pacientes con psoriasis se sienten estigmatizados¹⁰ y los pacientes hospitalizados por psoriasis tienen una mayor prevalencia de ideas de suicidio que los pacientes de medicina general¹¹. El paciente de nuestro reporte presentó serios problemas emocionales, laborales y familiares a los que contribuyó en forma importante la psoriasis como se prueba en su indicador de calidad de vida que alcanzó un puntaje de 25 sobre un máximo de 30 que indica severa repercusión por la enfermedad o los tratamientos para ella.

La psoriasis por otro lado no es una enfermedad solamente cutánea y se asocia a marcadores de inflamación sistémica con aumento de la proteína C reactiva e incluso constituiría un factor de riesgo independiente para infarto agudo de miocardio¹².

La forma más frecuente de psoriasis es la vulgar con placas localizadas en superficies extensoras localizadas, y usualmente son las que tienen un curso más crónico. Tiende a permanecer localizada pero con el paso del tiempo las lesiones se extienden lentamente y pueden generalizarse como se observa en la práctica diaria y sucedió en nuestro caso. En el otro extremo de severidad se encuentran formas más raras pero muy inflamatorias y agudas como las psoriasis pustulosas, que también ha presentado nuestro paciente, y la eritrodermia psoriática o psoriasis eritrodérmica.

La elección del tratamiento depende básicamente de la extensión corporal, ya que las formas leves o localizadas se tratan con medidas tópicas y las formas más extensas o severas con alguna forma de terapia sistémica, además de las recomendaciones nutricionales, de hábitos y de salud mental. Los tratamientos para las formas vulgares o en placas generalizadas o muy severas incluyen fototerapia en sus diferentes variantes, retinoides sistémicos, metotrexato oral o parenteral, y ciclosporina^{13,14}. Estos tratamientos tienen tolerancia y eficacia limitada, sin remisiones duraderas con efectos secundarios conocidos, y nuestro paciente ya los había recibido sin resultado satisfactorio.

Al conocerse mejor la patogenia de la psoriasis y su importante desregulación inmunológica hace ya varios años se viene empleando la llamada terapia biológica o simplemente biológicos, que deben su nombre a que son agentes producidos a partir de seres vivos y diseñados para bloquear pasos específicos importantes en la patogénesis por lo que serían

más directos y ocasionarían menores efectos secundarios en comparación con los inmunosupresores convencionales.

Algunos de los blancos más evidentes en enfermedades inflamatorias crónicas son las citoquinas que desencadenan o perpetúan el fenómeno inmunológico. Actualmente existen cuatro agentes biológicos aprobados para psoriasis por la Food and Drug Administration (FDA) o la European Medicine Agency (EMA), dos anti-factor de necrosis tumoral (FNT) alfa, etanercept e infliximab, y dos dirigidos contra células T presentadoras de antígenos, efalizumab y alefacept¹⁵.

Son medicamentos nuevos en comparación con los clásicos y son considerados como una de las últimas líneas de tratamiento.

Su efectividad ha sido probada en estudios adecuados, y son en general comparables a otros inmunosupresores como ciclosporina o metotrexato. Al ser medicamentos nuevos se está aprendiendo cada vez más de su perfil de seguridad por lo que su uso es cada vez más amplio y se ha extendido a muchas otras enfermedades además de la psoriasis.

De los biológicos, infliximab es uno de los que se tiene mayor experiencia mundial con más de un millón de pacientes-año de uso a la fecha, para tratar artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, artritis psoriática y colitis ulcerativa. En psoriasis infliximab también es la droga con mayor experiencia (fuerza de recomendación A y nivel de evidencia 1++)¹⁶⁻²³.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el FNT alfa compuesto de una fracción humana y otra murina, con eficacia ligeramente superior a los otros agentes biológicos usados en psoriasis, pero es especialmente útil cuando se necesita rapidez de acción (fuerza de recomendación A y nivel de evidencia 1++)¹⁶⁻²³. Así, en un estudio fase III se demostró que en la segunda semana de tratamiento más del 50% de pacientes ya habían obtenido mejoría evidente¹⁹. Lo mismo sucede en formas muy severas como la pustulosa generalizada o eritrodérmica²⁴⁻³³. En nuestro paciente pudimos observar una respuesta excelente con reducción del PASI de 23.5 en la semana cero antes de la primera infusión a 0.3 después de la cuarta infusión en la semana 15, equivalente a reducción del 99% (PASI 99) y del 100% del DLQI con puntaje inicial de 25 en semana 0 hasta puntaje de 0 indicando desaparición del impacto de la enfermedad o el tratamiento en la calidad de vida del paciente. La observación de un PASI 70 luego de 35 semanas de la primera dosis y 21 semanas después de la última dosis indica en cierta forma el efecto duradero de infliximab, pero a la vez y en forma especial señala la importancia de continuar con una fase de mantenimiento en estos pacientes para evitar las recaídas y el riesgo de desarrollo de anticuerpos bloqueadores¹⁶.

En el presente caso infliximab demostró ser eficaz y seguro para inducir remisión de la enfermedad luego de la falla de otras formas de tratamiento convencionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GELFAND JM, WEINSTEIN R, PORTER SB, NEIMANN AL, BERLIN JA, MARGOLIS DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol.* 2005;141:1537-41.
2. KOO JY. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin.* 1996;14:485-96.
3. GELFAND JM, GLADMAN DD, MEASE PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:573.
4. SHBEEB M, URAMOTO KM, GIBSON LE, O'FALLONWM, GABRIEL SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol.* 2000;27:1247-50.
5. RAMSAY B, O'REAGAN M. A survey of the social and psychological effects of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1988;118(2):195-201.
6. GUPTA MA, GUPTA AK. Psoriasis and sex: a study of moderately to severely affected patients. *Int J Dermatol.* 1997;36(4):259-62.
7. GELFAND JM, FELDMAN SR, STERN RS, THOMAS J, ROLSTAD T, MARGOLIS DJ. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:704-708.
8. STERN RS, NIJSTEN T, FELDMAN SR, MARGOLIS DJ, ROLSTAD T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004;9:136-139.
9. RAPP SR, FELDMAN SR, EXUM ML, FLEISCHER AB JR, REBOUSSIN DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:401-407.
10. GINSBURG IH, LINK BG. Feelings of stigmatization in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1989;2:53-63.
11. GUPTA MA, GUPTA AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;139(5):846-50.
12. GELFAND JM, NEIMANN AL, SHIN DB, WANG X, MARGOLIS DJ, TROXEL AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296(14):1735-41.
13. Guidelines of care for psoriasis. Committee on Guidelines of Care. Task Force on Psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(4):632-7.
14. SPULS PI, BOSSUYT PM, VAN EVERDINGEN JJ, WITKAMP L, BOS JD. The development of practice guidelines for the treatment of severe plaque form psoriasis. *Arch Dermatol.* 1998;134(12):1591-6.
15. SMITH CH, ANSTEY AV, BARKER JN, BURDEN AD, CHALMERS RJ, CHANDLER D, et al. British Association of Dermatologists. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol.* 2005;153(3):486-97.
16. 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(1):31.e1-15.
17. GOTTLIEB AB, EVANS R, LI S, 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.
18. FELDMAN SR, GORDON KB, BALA M, et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2005;152:954-60.
19. REICH K, NESTLE FO, PAPP K, ORTONNE JP, EVANS R, GUZZO C, et al. Express study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005 Oct 15-21;366(9494):1367-74.
20. REICH K, NESTLE FO, PAPP K, ORTONNE JP, WU Y, BALA M, et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;154(6):1161-8.
21. ANTONI CE, KAVANAUGH A, KIRKHAM B, TUTUNCU Z, BURMESTER GR, SCHNEIDER U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005;52(4): 1227-36.
22. 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(6):829-35.
23. 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(9271):1842-7.
24. POULALHON N, BEGON E, LEBBE C, LIOTE F, LAHFA M, BENGOUFA D, et al. A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. *Br J Dermatol.* 2007;156(2):329-36.
25. PEREIRA TM, VIEIRA AP, FERNANDES JC, ANTUNES H, BASTO AS. Anti-TNF-alpha therapy in childhood pustular psoriasis. *Dermatology.* 2006;213(4):350-2.
26. AHMAD K, ROGERS S. Three years' experience with infliximab in recalcitrant psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(5):630-3.
27. SMITH CH, JACKSON K, BASHIR SJ, PEREZ A, CHEW AL, POWELL AM, et al. Infliximab for severe, treatment-resistant psoriasis: a prospective, open-label study. *Br J Dermatol.* 2006;155(1):160-9.
28. LEWIS TG, TUCHINDA C, LIM HW, WONG HK. Life-threatening pustular and erythrodermic psoriasis responding to infliximab. *J Drugs Dermatol.* 2006;5(6):546-8.
29. TRENT JT, KERDEL FA. Successful treatment of Von Zumbusch pustular psoriasis with infliximab. *J Cutan Med Surg.* 2004;8(4):224-8.
30. LISBY S, GNIADOCKI R. Infliximab (Remicade) for acute, severe pustular and erythrodermic psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2004;84(3):247-8.
31. BENOIT S, TOKSOY A, BROCKER EB, GILLITZER R, GOEBELER M. Treatment of recalcitrant pustular psoriasis with infliximab: effective reduction of chemokine expression. *Br J Dermatol.* 2004;150(5):1009-12.
32. SCHMICK K, GRABBE J. Recalcitrant, generalized pustular psoriasis: rapid and lasting therapeutic response to antitumour necrosis factor-alpha antibody (infliximab). *Br J Dermatol.* 2004;150(2):367.
33. ELEWSKI BE. Infliximab for the treatment of severe pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47(5):796-7.