

TERAPÉUTICA DERMATOLÓGICA

Tratamiento de la psoriasis en placas moderada y grave con etanercept

Josep Manel Casanova^a, Verónica Sanmartín^a, Rosa M. Martí^a, Marta Ferran^b, Ramon M. Pujol^b y Miquel Ribera^c

^aServicio de Dermatología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. España.

^bServicio de Dermatología. Hospital Universitari del Mar. Barcelona. España.

^cServicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

Etanercept es una proteína de fusión recombinante y dimerica, constituida por la unión de dos receptores solubles (p75) del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la fracción Fc de la IgG1 humana. Ha sido aprobada por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada y grave¹, la artritis reumatoide juvenil, la espondilitis anquilopoyética, la artritis psoriásica y la psoriasis moderada y grave².

MECANISMO DE ACCIÓN

Al parecer, las placas de psoriasis se originan y se mantienen por citocinas y quimiocinas producidas por las células inmunitarias. En dichas placas se ha detectado una sobreproducción de mediadores de la inflamación como TNF α e interferón gamma (IFN γ), que provocan una cascada inflamatoria automantenida. Esta inflamación, a su vez, origina la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales, que favorecen la captura y la extravasación de linfocitos T activados hacia el foco inflamatorio, la neoangiogénesis y, finalmente, la proliferación y diferenciación anormal de los queratinocitos³⁻⁹.

Se sabe que etanercept se une de forma competitiva y reversible tanto al TNF α circulante como al unido a membrana e impide la interacción con sus receptores en las células efectoras del sistema inmunitario, sin produ-

cir su destrucción. Se conocen además otros mecanismos moleculares mediante los cuales etanercept es capaz de modular la mejoría de la psoriasis¹⁰.

POSOLOGÍA

Inicialmente la dosis recomendada era de 25 mg dos veces a la semana, por vía subcutánea, durante 24 semanas. En la actualidad la mayoría de los expertos abogan por una dosis de inducción de 50 mg, dos veces a la semana durante los primeros 3 meses, seguido de 50 mg semanales de mantenimiento¹¹⁻¹³, ya que es una pauta más efectiva y actúa con mayor rapidez, aunque en un ensayo clínico reciente se han obtenido muy buenos resultados con la dosis de 50 mg semanales desde el comienzo del tratamiento¹⁴.

En la psoriasis suele administrarse en forma de monoterapia^{1,15,16}. Si no se obtiene respuesta a las 12 semanas, es preferible interrumpir el tratamiento.

La psoriasis suele reaparecer al cabo de unos 3 meses de suspender la administración del fármaco, y se puede readministrar otro ciclo de 24 semanas, con similar efectividad. Aunque no está recogido en la ficha técnica, hay varios ensayos clínicos que demuestran que la eficacia se mantiene, sin que se haya apreciado un aumento de los efectos secundarios, en tratamientos continuados de hasta 2,5 años^{1,17}.

El fármaco se entrega al paciente en un recipiente que contiene cuatro jeringas, precargadas con 25 o 50 mg de etanercept, que han de guardarse en la nevera pero sin congelar. La jeringa que se va a utilizar debe sacarse de la nevera 10-15 min antes de inyectar por vía subcutánea. También existen viales de 25 mg que deben reconstituirse con 1 ml de agua antes de la aplicación.

INDICACIÓN

El etanercept está indicado en pacientes con psoriasis moderada-grave (PASI > 10 y BSA > 10%), candidatos a tratamiento sistémico convencional (acitretina, ciclosporina o metotrexato) o fototerapia (UVB o PUVA), que no han respondido a ellos o en los que su uso está contraindicado.

Antes de comenzar el tratamiento con etanercept, siempre se debe descartar la existencia de infecciones concomitantes, en especial tuberculosis, neoplasias en los últimos 5 años y esclerosis múltiple¹¹. Se recomienda, por lo tanto, realizar una historia clínica exhaustiva, una analítica de sangre con serologías para VHB, VHC y VIH, una prueba de tuberculina y una radiografía de tórax.

EFICACIA

Antes de que fuera aceptada su indicación para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, se realizaron dos estudios en fase II^{15,18} y tres en fase III^{16,19,20} multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo, en los que se comprobó que etanercept es un tratamiento efectivo y bien tolerado. En estos ensayos de 12 y 24 semanas de duración, los pacientes fueron tratados con etanercept a las dosis de 25 mg dos veces a la semana y

Correspondencia: Dr. J.M. Casanova.
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova.
Rovira Roure, 80. 25006 Lleida. España.
Correo electrónico: jmcasanova@medicina.udl.es

50 mg dos veces a la semana, y se vio que la eficacia era mucho mayor con la dosis alta sin que aumentase la toxicidad. Estos datos se confirmaron en un ensayo en fase III a largo plazo¹².

En el estudio en fase II de Gottlieb et al¹⁵ se incluyó a 112 pacientes. Se comprobó que a las 12 semanas el 30% de los pacientes que habían recibido etanercept 25 mg 2 días a la semana habían alcanzado el PASI-75, llegando al 56% a las 24 semanas. En el estudio de Leonardi et al¹⁶ se incluyó a 652 pacientes. De forma aleatorizada, un grupo recibió placebo durante 12 semanas para luego cambiar a etanercept 25 mg dos veces a la semana durante 12 semanas más, otro grupo recibió etanercept 25 mg una vez a la semana, un tercer grupo tomó 25 mg dos veces a la semana y un cuarto, 50 mg dos veces a la semana. A las 24 semanas se observó que el 25% de los pacientes que habían recibido 25 mg de etanercept semanales, el 44% de los pacientes a los que se administró 25 mg dos veces a la semana y el 59% de los pacientes que recibieron 50 mg dos veces a la semana habían alcanzado el PASI-75. En ambos estudios la mejoría se produjo de forma rápida, ya que se empezó a apreciar a las 2 semanas. Ningún paciente presentó efecto rebote (PASI > 125% respecto del PASI basal en los primeros 3 meses de suspender el fármaco). El tiempo medio de recaída fue de 85 días.

En el estudio de Papp et al¹⁹ se incluyó a 583 pacientes. Los pacientes se distribuyeron al azar para recibir placebo o etanercept subcutáneo dos veces a la semana durante 12 semanas a una dosis de 25 o 50 mg, para continuar todos ellos, de forma abierta, con etanercept 25 mg dos veces a la semana durante las siguientes 12 semanas. En la semana 12, el 34% de los pacientes que recibieron 25 mg dos veces a la semana, el 49% de los que recibieron 50 mg dos veces a la semana y el 3% de los que recibieron placebo alcanzaron el PASI-75 ($p < 0,0001$). En la semana 24, había alcanzado el PASI-75 el 45% de los pacientes que habían recibido 25 mg dos veces a la semana de forma continuada, el 54% de los pacientes cuya dosis se había reducido de 50 mg dos veces a la semana a 25 mg dos veces a la semana y el 28% de los del grupo placebo que se habían cambiado a etanercept 25 mg dos veces a la semana.

Tyting et al²¹ en 2006 realizaron un cuarto estudio que incluyó a 618 pacientes. Se los aleatorizó a recibir tratamiento a doble ciego con placebo ($n = 307$) o etanercept 50 mg dos veces a la semana ($n = 311$). El 47% de los pacientes que recibieron tratamiento con etanercept 50 mg dos veces a la semana alcanzaron el PASI-75 a las 12 semanas, comparado con el 5% de los que recibieron placebo ($p < 0,0001$).

Según la ficha técnica, el etanercept se debe suspender una vez alcanzado el blanqueamiento de la psoriasis o como máximo tras 24 semanas de tratamiento, para reintroducirlo en posteriores brotes¹¹. Sin embargo, algunos expertos consideran que etanercept puede administrarse de forma continuada por largos periodos, tal como realizan los reumatólogos. Ahmad et al²² realizaron en 2007 un estudio retrospectivo sobre 49 pacientes,

de los que varios habían recibido etanercept durante más de 2 años (media, 58 ± 2 semanas; intervalo, 8-104). Según la gravedad de la psoriasis, 39 pacientes recibieron inicialmente etanercept 25 mg dos veces a la semana, mientras que en otros 10 la dosis de comienzo fue de 50 mg dos veces a la semana, aunque a 19 de los primeros se les aumentó la dosis a 50 mg dos veces a la semana por falta de respuesta. A las 24 semanas, el 47% de los pacientes habían alcanzado el PASI-75 y a las 48 semanas, el 66%. En 12 (24%) de los pacientes se logró suspender el fármaco tras el blanqueo de la psoriasis (media, 36 ± 5 semanas; intervalo, 24-52), pero en 10 de ellos se tuvo que reintroducir por recidiva (reaparición de un 50% del PASI inicial) (media, 13 ± 4 semanas; intervalo, 6-20); 30 (61%) habían recibido etanercept durante 72 semanas o más (media, 84 ± 4 semanas; intervalo, 72-108).

En el estudio de prolongación de Tyting et al¹², 464 (75,1%) de los 618 pacientes que iniciaron el ensayo siguieron recibiendo 50 mg semanales en forma de estudio abierto durante 84 semanas más, hasta completar 96 semanas (2 años). En la semana 96 mantenían el PASI-75 el 51,6% de los pacientes que recibieron placebo las primeras 12 semanas y luego etanercept y el 51,1% de los que habían recibido etanercept desde el inicio. Ahora bien, el porcentaje de pacientes que habían alcanzado el PASI-75 era superior al final de primer año, ya que lo mantenían el 63% de los pacientes que habían recibido etanercept desde el inicio y el 61,1% del grupo que recibió placebo durante las primeras 12 semanas. La tasa de efectos secundarios fue baja y el fármaco fue bien tolerado. Recientemente, Tyting et al¹⁷ han presentado los resultados del seguimiento de un grupo de pacientes que han estado expuestos a etanercept de forma continuada durante 144 semanas, en los que se pone en evidencia que no se modifica apenas el perfil de seguridad del fármaco, no hay toxicidad acumulativa y la efectividad se mantiene. Entre los que habían recibido 50 mg a la semana, el PASI medio varió de 2,8 en la semana 96 a 4,1 en la semana 120 y a 4,3 en la semana 144, mientras que el PASI medio basal (inicial) había sido 17. Los resultados de este estudio permiten señalar que podrían establecerse dos grupos de pacientes: los que responden a etanercept, que se mantienen con una dosis de 50 mg a la semana, y los que precisan dos dosis semanales. Por los datos obtenidos, probablemente debería usarse la posología de 50 mg dos veces a la semana en los pacientes con sobrepeso.

Se han realizado algunos estudios sobre la efectividad del etanercept en una sola dosis semanal de 50 mg. En un ensayo clínico en fase III realizado en 29 centros de 9 países europeos¹⁴, se comprobó que el 71,1% de los pacientes alcanzaron el PASI-75 a los 6 meses de tratamiento. En la valoración general del médico (PGA) se habían blanqueado o casi el 38,5% de los pacientes a los 3 meses y el 64,4% a los 6 meses. El porcentaje de mejoría del índice DLQI de calidad de vida fue del 70,9% a las 24 semanas en el grupo que recibió 50 mg semanales de etanercept desde el principio. En ese estudio se concluyó que etanercept es muy eficaz a la dosis de 50 mg/se-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3222319>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3222319>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)