



ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.elsevier.es/ ad



Etanercept e infecciones

M. Ribera*, L. Leal y J. Luelmo

Servicio de Dermatología. Hospital Universitari de Sabadell. Corporació Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell. Barcelona. España.

PALABRAS CLAVE

Etanercept;
Infecciones;
Infecciones cutáneas;
Pitiriasis versicolor;
Conjuntivitis

Resumen

Los tratamientos biológicos para la psoriasis, principalmente los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), han demostrado su eficacia y seguridad desde los ensayos clínicos hasta su posterior comercialización. Sin embargo, los estudios de farmacovigilancia han detectado un ligero incremento de las infecciones.

El manejo del riesgo infeccioso en los pacientes con psoriasis en tratamiento con etanercept u otros medicamentos anti-TNF pasa por valorar la idoneidad de su uso en aquellos pacientes con infecciones por los virus de la hepatitis C, B y de la inmunodeficiencia humana, con infecciones activas localizadas o generalizadas, con riesgo de sepsis (portadores de catéteres endovenosos y sondas urinarias permanentes) o con trastornos subyacentes que pudieran predisponer a sufrir infecciones (diabetes, hemodiálisis). En caso de que un paciente en tratamiento con etanercept presente una infección, si ésta es grave debe suspenderse el tratamiento y si es leve deberá seguirse estrechamente al paciente, y la interrupción del tratamiento se decidirá en función de su evolución.

La larga experiencia de uso de etanercept en diferentes enfermedades permite afirmar que tiene un buen perfil de seguridad en lo que se refiere a las infecciones, si se toman las precauciones referentes a la tuberculosis y a la concomitancia de otras infecciones activas durante el tratamiento.

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

KEYWORDS

Etanercept;
Infection;
Skin infections;
Pityriasis versicolor;
Conjunctivitis

Etanercept and infections

Abstract

The biological treatments for psoriasis, mainly the tumor necrosis factor-alpha inhibitors (TNF- α), have demonstrated their efficacy and safety beginning with the clinical trials up to their subsequent marketing. However, pharmacovigilance studies have detected a mild increase in infections.

For the management of infectious risk in patients with psoriasis being treated with etanercept or other anti-TNF medications, an evaluation should be made of the adequacy of its use in

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miquel.ribera@uab.cat (M. Ribera)

patients infected by HCV, HBV, HIV, with localized or generalized infections, with risk of sepsis (carriers of intravenous catheter and indwelling urinary catheter) or with underlying disorders that could predispose them to infections (diabetes, hemodialysis). If a patient under treatment with etanercept presents an infection, if the infection is serious, treatment should be discontinued and if it is mild, the patient should be closely monitored and treatment interrupted if decided based on the evolution.

Long experience on the use of etanercept in different diseases has made it possible to state that it has a good safety profile in regards to infections, if precautions are taken in regards to tuberculosis and the concomitance of other active infections during the treatment.

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

Introducción

Los tratamientos biológicos para las enfermedades inflamatorias crónicas de base autoinmune, principalmente los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), han demostrado su eficacia y seguridad desde los ensayos clínicos hasta su posterior comercialización. Sin embargo, los estudios de farmacovigilancia y el seguimiento han matizado varios aspectos sobre su seguridad en el uso clínico a largo plazo¹. Unos de los efectos secundarios sobre los que ha habido más publicaciones han sido las infecciones²⁻⁵.

Estas infecciones se clasifican en graves y no graves, aunque no existe un consenso en su definición, lo que explica en parte las discrepancias que se encuentran en cuanto al riesgo de infección en los diferentes estudios. Se consideran infecciones graves las que requieren hospitalización, las infecciones oportunistas (por ejemplo, tuberculosis, micobacteriosis atípicas, micosis profundas) y todas aquellas que pongan en riesgo la vida del paciente (sepsis, meningitis bacterianas, endocarditis, etc.). Como infecciones no graves debemos considerar las infecciones leves del tracto respiratorio superior (virales o bacterianas), las del tracto urinario no complicadas y las infecciones de piel y tejidos blandos. Siempre es importante considerar que las infecciones leves deben ser valoradas de forma prudente en los pacientes en tratamiento inmunosupresor, ya que podrían evolucionar a una infección grave.

En este sentido, presentamos dos casos de infecciones leves acontecidas en pacientes con psoriasis durante el tratamiento con etanercept y probablemente relacionadas con su uso. También comentaremos la relación entre la utilización de etanercept y el riesgo y las precauciones que hay que tomar respecto a las infecciones.

Caso clínico 1

Se trata de un paciente varón de 38 años con una historia de psoriasis en placas de 15 años de evolución, que en los últimos 6 años había seguido un curso tórpido y por su intensidad, catalogada de moderada en ocasiones y de grave en otras, había recibido tratamiento con ciclosporina de forma intermitente durante este tiempo. En los dos últimos años el paciente había desarrollado una artritis leve que afectaba varias articulaciones, por lo que había recibido tratamiento con metotrexato a una dosis entre 15 y 20 mg. La psoriasis y la artritis no estaban bien controladas y el paciente no estaba satisfecho, motivo por el que iniciamos tratamiento con

etanercept a la dosis de 50 mg dos veces por semana. Al inicio de este tratamiento el *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) era 16 y la superficie afectada era del 20%. A los tres meses el PASI era de 7, el *Body Surface Area* (BSA) del 10% y se disminuyó la dosis de etanercept a 50 mg semanales. En la visita de los 6 meses (PASI: 1,5 y BSA: 1%) el paciente consultó por la presencia de lesiones hipopigmentadas que había observado desde hacía dos meses y que refería no coincidían con las placas de psoriasis que habían remitido con el tratamiento. A la exploración observamos máculas hipopigmentadas bien delimitadas en la espalda, el cuello y la cara anterior del tórax (fig. 1). alguna de las lesiones descamaba al rascamiento y la preparación de las escamas con hidróxido potásico permitió confirmar el diagnóstico de pitiriasis versicolor. Junto a estas lesiones el paciente tenía alguna pápula eritematodescamativa que correspondía a psoriasis, y algunas máculas hipopigmentadas mal delimitadas que correspondían a lesiones de psoriasis que habían blanqueado. Dada la buena evolución de la psoriasis suspendimos el tratamiento con etanercept. El paciente fue tratado con ciclopirox olamina solución y champú de ketoconazol al 2% durante 15 días. Rehistoriado el paciente negó el antecedente de episodios previos de pitiriasis versicolor.

La psoriasis fue rebrotando lentamente y a los 7 meses el paciente tenía un PASI de 12 y un BSA del 8% por lo que se decidió iniciar de nuevo el tratamiento con etanercept a la dosis de 50 mg/ semana. A los tres meses de la modificación



Figura 1 Lesiones de pitiriasis versicolor en un paciente con psoriasis tratado con etanercept.



Figura 2 Segundo episodio de pitiriasis versicolor en un paciente con psoriasis tratado con etanercept.

posológica el paciente refirió haber tenido lesiones de aspecto similar en la misma zona, por lo que había repetido el tratamiento. En la exploración se observaron máculas hipopigmentadas no descamativas compatibles con una pitiriasis versicolor resuelta (fig. 2). Le aconsejamos seguir el tratamiento preventivo usando el gel de ketoconazol como jabón de ducha una o dos veces por semana. Hasta la fecha, 6 meses después, a pesar de seguir con el tratamiento con etanercept a la dosis de 50 mg semanales, el paciente no ha presentado de nuevo lesiones de pitiriasis versicolor.

Caso clínico 2

Presentamos el caso de un paciente varón de 55 años afecto de psoriasis desde hacía 22 años. El paciente estaba siendo visitado por nosotros desde hacía 7 años, y durante este periodo su psoriasis había sido considerada como moderada y grave, y había recibido tratamiento con metotrexato durante años, que tuvo que discontinuar por hepatotoxicidad, ciclosporina durante un año, que se suspendió por mala tolerancia, y efalizumab durante dos años ininterrumpidos, con lo que se había blanqueado. A raíz de la suspensión de la comercialización de este último medicamento, cuando el paciente tenía un PASI de 1, realizamos la transición a etanercept con una dosis de 50 mg/semanal. A los dos meses de iniciado este medicamento el paciente presentó eritema, dolor ocular y secreción mucopurulenta (fig. 3), por lo que fue diagnosticado de conjuntivitis bacteriana. Recibió tratamiento con un colirio de tobramicina y dexametasona aplicado cada 4-6 horas durante 7 días. El cuadro clínico se resolvió en 48 horas. Esta complicación infecciosa fue catalogada de leve y el paciente no interrumpió el tratamiento con etanercept. A los tres meses de realizada la transición el paciente tenía un PASI de 2 sin que se hubiera producido rebrote de la psoriasis.

En la historia clínica el paciente no refería episodios previos de problemas oculares en general, ni de conjuntivitis en particular. En el seguimiento de hasta 6 meses tras este episodio el paciente no ha presentado otros episodios de conjuntivitis ni otras complicaciones.



Figura 3 Conjuntivitis bacteriana en un paciente con psoriasis tratado con etanercept.

Comentarios

Comentario al caso 1

La pitiriasis versicolor es una micosis superficial causada por varias especies del género *Malassezia*. Este hongo levaduriforme forma parte de la flora saprofita normal de la piel, y se encuentra en mayor número en las áreas con más actividad sebácea. Otros factores como la humedad ambiental, la inmunosupresión, la malnutrición y cierta predisposición genética desempeñan un papel importante para que se desarrolle la enfermedad^{6,7}.

La aparición de pitiriasis versicolor ha sido descrita en pacientes con psoriasis en relación con el tratamiento con etanercept⁸ y con adalimumab⁹.

Los dos episodios de pitiriasis versicolor que presentó el paciente muy probablemente estuvieron relacionados con el tratamiento con etanercept, ya que no había antecedentes previos de esta micosis superficial y su aparición tuvo lugar poco después de introducir el medicamento. Podría ser que los anti-TNF desempeñasen un papel favorecedor de esta micosis superficial en pacientes predispuestos, aunque en menor proporción de lo que ocurre con el uso de otros inmunosupresores. De todas formas, para ver el alcance real de la pitiriasis versicolor en pacientes con psoriasis tratados con fármacos biológicos sería interesante explorarlos a fondo antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo, dado que las lesiones podrían ser confundidas por el paciente con su psoriasis de base y no ser motivo de consulta. En este sentido, desde que vimos a este paciente y prestamos atención al cuadro hemos tenido la oportunidad de observar esta infección en 5 pacientes en tratamiento con anti-TNF para su psoriasis.

Comentario al caso 2

La conjuntivitis aguda suele ser infecciosa y puede ser causada por bacterias o virus. La mayoría, un 80% de las conjuntivitis infecciosas, son producidas por bacterias que proceden de la nariz o la piel. La clínica es similar, aunque en la bacteriana la secreción (legañas) es más abundante.

dante y de color blanquecino, amarillo o verdoso, y en la vírica es menos importante y de aspecto seroso.

Los procesos patológicos oftálmicos se han descrito con poca frecuencia asociados a la psoriasis, aunque se calcula que ocurren en alrededor del 10% de los pacientes¹⁰. Los más descritos son las uveítis en pacientes con psoriasis artropática y pustulosa¹¹⁻¹³. Con menor frecuencia se han comunicado blefaritis, conjuntivitis, queratitis, abscesos corneales, cataratas, miositis ocular, simbléfaron, ectropion con triquiasis, madarosis y coriorretinopatía, entre otros¹⁴⁻²¹. Se piensa que los factores etiológicos que favorecen estos cuadros en los pacientes con psoriasis son fundamentalmente las alteraciones del film lagrimal y la función alterada de las glándulas de Meibomio^{15,16}.

En un estudio prospectivo caso-control, en el que se estudiaron 62 ojos en 31 pacientes con psoriasis y 60 ojos de 30 voluntarios sanos, se observó que el hallazgo más prevalente fue la blefaroconjuntivitis crónica (64,5%). Esta aparecía de forma aislada en 9 pacientes, mientras que en el resto se asociaba a otros hallazgos: opacidades corneales (n = 4), cataratas (n = 3), ambos procesos (n = 2) y pigmentación corneal difusa (n = 2). Los resultados del test de Schirmer fueron comparables en los dos grupos, sin embargo, el tiempo de ruptura del film lagrimal fue significativamente menor en los pacientes con psoriasis respecto al grupo control. Estos hallazgos apoyan observaciones previas que hablaban de una alteración ocular en los pacientes con psoriasis, independiente de los tratamientos realizados, y que puede desempeñar un papel coadyuvante en la patogenia de las enfermedades oculares observadas en las personas con psoriasis²². En este sentido, estas posibles alteraciones y la inmunosupresión relativa relacionada con el tratamiento con etanercept pudieron favorecer el episodio de conjuntivitis acontecido en el paciente presentado.

Comentario general

Los efectos adversos asociados con los inhibidores del TNF- α se clasifican de forma general en aquellos relacionados con la diana (o de clase) y los relacionados propiamente con el medicamento. Los efectos adversos relacionados con la diana incluyen aquellos potencialmente atribuibles a la inmunosupresión inherente al bloqueo de la citocina principal, fenómeno que podría incrementar la susceptibilidad a las infecciones y las neoplasias. Los efectos secundarios relacionados con el fármaco en sí mismo, como las reacciones alérgicas y la inmunogenicidad, son fenómenos idiosincrásicos propios de cada molécula y de cada paciente²³.

Todos los tratamientos biológicos en general y los anti-TNF- α en particular son bastante similares en términos de seguridad, aunque los estudios disponibles hasta ahora y la experiencia acumulada muestran una capacidad inductora de infecciones algo menor para etanercept. En general etanercept, por su mecanismo de acción distinto a los otros anti-TNF, parece poseer una tasa algo inferior de complicaciones infecciosas, sobre todo de infecciones granulomatosas oportunistas. Sin embargo, también se han descrito casos de tuberculosis, micobacteriosis atípicas²⁴⁻²⁸, listeriosis²⁹⁻³¹, nocardiosis³², rhodococosis, brucelosis, leishmaniasis, pneumocistosis e infecciones por hongos levaduriformes (candidiasis, criptococosis, histoplasmosis)³³⁻³⁵ y filamentosos

(aspergilosis, zigomicosis)³⁶. No obstante, las complicaciones infecciosas cuando aparecen son clínicamente igual de graves y promueven la aparición de formas de presentación diseminadas, como con cualquiera de los otros fármacos³⁷.

Respecto a infecciones bacterianas no oportunistas se han descrito casos de infección por *Legionella*^{38,39}, estreptococos⁴⁰ y estafilococos^{41,42}, entre otras^{41,43-47}.

Aunque no de una manera alarmante, parece que los anti-TNF podrían favorecer también la aparición de infecciones virales, especialmente de la familia herpes, como citomegalovirus⁴⁸, virus del herpes simple⁴⁹ y virus de la varicela-zóster^{50,51}. Generalmente se trata de reactivaciones más que de reinfecciones, y en este fenómeno está implicada la pérdida de la función del granuloma, elemento clave en la contención inmunológica de las infecciones por microorganismos que permanecen latentes en estos huéspedes, potencialmente inmunodeprimidos terapéuticamente³⁷. El mismo fenómeno podría estar implicado en los casos descritos de reactivación de virasis cutáneas, como los condilomas y los moluscos contagiosos descritos con relación al tratamiento con anti-TNF^{52,53}.

La situación particular de la tuberculosis, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis C (VHC) y virus de la hepatitis B (VHB) se comenta en otro capítulo de este monográfico.

El manejo del riesgo infeccioso en los paciente con psoriasis en tratamiento con etanercept u otros medicamentos anti-TNF pasa por tres escalones: a) programas de cribado de estas infecciones latentes u ocultas cuando sea posible, como es el caso de la tuberculosis; b) estrategias y medidas de prevención (vacunaciones y tratamientos preventivos de base) apropiadas en cada caso para evitar el desarrollo de infecciones graves, y c) una valoración de la idoneidad de su uso en pacientes con infecciones por VHB, VHC o el VIH^{54,55}.

En lo que hace referencia a las características del paciente, las complicaciones infecciosas, incluyendo las cutáneas, son más frecuentes en los que reciben medicación anti-TNF por artritis reumatoide que por psoriasis^{2,56-60}. Esto puede explicarse porque de por sí, en la artritis reumatoide, la incidencia de infecciones ya es casi el doble que en la población general⁶¹.

Los datos de infecciones en los ensayos clínicos en pacientes tratados por artritis reumatoide (estudio ADORE de 16 semanas, estudio TEMPO de 52 semanas y 104 semanas y estudio COMET de 104 semanas) no se encontraron diferencias en la tasa de infecciones graves entre los pacientes asignados a los distintos grupos de tratamiento: etanercept en monoterapia, metotrexato en monoterapia y etanercept + metotrexato⁶²⁻⁶⁴. Recientemente, Moreland et al⁶⁵ analizaron 714 pacientes con artritis reumatoide que habían recibido etanercept durante 7 años en abierto tras haber participado en distintos ensayos clínicos. Noventa y cuatro pacientes (13%) desarrollaron 132 infecciones graves, correspondiendo a una tasa de 4,2 eventos/100 pacientes-año, con un rango de 2,9 a 5,8 infecciones graves/100 pacientes-año desde el primer al séptimo año de seguimiento. Estas tasas fueron similares a las comunicadas en pacientes con artritis reumatoide que no seguían tratamiento con etanercept.

Los datos de seguridad en los ensayos clínicos de psoriasis tratada con etanercept han permitido demostrar que no existen diferencias significativas entre éste a distintas dosis y el placebo en la incidencia y el tipo de reacciones adver-

sas descritas, con la excepción de las reacciones locales en el lugar de la inyección y que la frecuencia de efectos adversos es similar, sin diferencias significativas, entre los pacientes que reciben etanercept a diferentes dosis (25 mg una vez a la semana, 25 mg dos veces a la semana y 50 mg dos veces a la semana). En estos ensayos, después de la cefalea, los efectos secundarios más frecuentes fueron las infecciones (vías respiratorias superiores, bronquitis, cistitis, sinusitis, infecciones cutáneas), que por lo general fueron leves o moderadas, bien toleradas y respondieron al tratamiento. Sin embargo, el porcentaje de infecciones en general, y el de infecciones graves en particular, es similar entre todos los grupos de tratamiento con etanercept, y a su vez similar a los grupos con placebo⁶⁶⁻⁶⁹.

El seguimiento más largo para evaluar la seguridad de etanercept en psoriasis recoge 591 pacientes procedentes de un ensayo clínico y los sigue en tratamiento en abierto con 50 mg de etanercept dos veces por semana en condiciones abiertas hasta la semana 144⁷⁰. Las tasas de acontecimientos infecciosos ajustadas por la exposición (130,5 y 103,9 acontecimientos por 100 pacientes-año) y de infecciones graves (1,5 y 1,2 acontecimientos por 100 pacientes-año) fueron similares con las exposiciones a placebo y etanercept. El tipo de infección más común fue el de las vías respiratorias superiores, más frecuente con la exposición a placebo (24,3 acontecimientos por 100 pacientes-año) que con etanercept (20,2 acontecimientos por 100 pacientes/año). En 10 pacientes se presentaron infecciones graves durante el periodo abierto, incluidos dos con celulitis, y un caso de cada una de las siguientes infecciones (gangrena, infección de origen desconocido, meningitis vírica, diverticulitis, enteritis infecciosa, gastroenteritis, infección del aparato digestivo e infección estafilocócica localizada).

Una de las mejores maneras de conocer la incidencia de los efectos adversos de cualquier medicamento en la práctica clínica habitual es mediante la información obtenida de los diferentes registros internacionales. Respecto a los anti-TNF, el riesgo relativo de infección asociado su uso es similar entre el registro alemán (6,2)⁷¹, el británico (5,3%)⁷² y el sueco (5,4%)⁷³. En general, las principales infecciones fueron las del tracto respiratorio superior, bronquitis y neumonías.

Por todos es sabido que es preciso evaluar la posibilidad de infección en el paciente antes, durante y después del tratamiento con medicamentos biológicos. Aunque la mayoría de infecciones acontecidas durante el tratamiento son leves, como las de los casos presentados, se han descrito casos de neumonía, celulitis, tuberculosis, histoplasmosis, sepsis y otras infecciones graves, a veces con desenlace fatal, riesgo de muerte o que requieren hospitalización o tratamiento antibiótico intravenoso.

Por todo lo comentado no debe iniciarse tratamiento con etanercept cuando existan infecciones activas localizadas o generalizadas, incluyendo infecciones crónicas, ni en situación o riesgo de sepsis. Se consideran pacientes con riesgo de sepsis los portadores de catéteres endovenosos permanentes y sondas urinarias permanentes. Los médicos deben extremar las precauciones y tener en cuenta el equilibrio entre el riesgo y el beneficio, cuando valoren usar etanercept en pacientes con un historial de infecciones crónicas o recurrentes, o con trastornos subyacentes que pudieran predisponer a sufrir infecciones (diabetes, hemodiálisis)⁶⁶.

Es preciso el seguimiento de los pacientes que desarrollan una nueva infección mientras están en tratamiento con etanercept. Debe suspenderse el tratamiento si el paciente desarrolla una infección grave. Si se trata de una infección leve deberá seguirse estrechamente al paciente, y tanto su estado basal como su evolución determinarán la interrupción o no del tratamiento con etanercept.

En resumen, etanercept, como otros agentes anti-TNF- α , produce un ligero incremento de las infecciones convencionales (de piel y tejidos blandos, del tracto respiratorio y de las vías genitourinarias), así como un aumento de las infecciones granulomatosas y oportunistas por patógenos invasores o intracelulares (como *Mycobacterium tuberculosis*). De todas formas, la experiencia clínica con etanercept desde hace 15 años y el amplio número de pacientes tratados por diferentes enfermedades en ensayos clínicos y de poscomercialización, permiten afirmar que se trata de un fármaco con un buen perfil de seguridad en lo que se refiere a las infecciones, si se toman las precauciones comentadas en lo que respecta a la tuberculosis y a la concomitancia de otras infecciones activas durante el tratamiento.

Puntos clave

- Uno de los efectos secundarios más frecuentes durante el tratamiento con etanercept en los pacientes con psoriasis, después de la cefalea y la reacción en el lugar de la inyección, son las infecciones.
- Las infecciones más frecuentes son las de vías respiratorias superiores, cistitis, sinusitis y las infecciones cutáneas; por lo general son leves o moderadas, bien toleradas y responden al tratamiento. Sin embargo, se han descrito casos de neumonía, celulitis, tuberculosis, histoplasmosis, sepsis y otras infecciones graves, a veces con desenlace fatal, riesgo de muerte o que requieren hospitalización o tratamiento antibiótico intravenoso.
- Todos los tratamientos biológicos anti-TNF son bastante similares en términos de seguridad, aunque los estudios disponibles hasta ahora y la experiencia acumulada muestran una capacidad inductora de infecciones algo menor para etanercept.
- El porcentaje de infecciones en general, y el de infecciones graves en particular, es similar entre todos los pacientes en tratamiento con etanercept, independientemente de la dosis y la posología empleadas.
- Las complicaciones infecciosas, sobre todo las infecciones granulomatosas oportunistas, cuando aparecen, son clínicamente igual de graves que las que ocurren con cualquiera de los otros fármacos anti-TNF.
- El manejo del riesgo infeccioso en los paciente con psoriasis en tratamiento con etanercept u otros medicamentos anti-TNF pasa por valorar minuciosamente la idoneidad de su uso en pacientes con infecciones por los VHB, VHC y VIH, con infecciones activas localizadas o generalizadas, con riesgo de sepsis (portadores de catéteres endovenosos y sondas urinarias permanentes) o con trastornos subyacentes que pudieran predisponer a sufrir infecciones (diabetes, hemodiálisis).
- Es preciso el seguimiento estrecho de los pacientes que desarrollan una infección mientras están en tratamiento con etanercept. Si es grave debe suspenderse el trata-

miento, si se trata de una infección leve deberá seguirse estrechamente al paciente y la interrupción del tratamiento se decidirá en función de su evolución.

- La experiencia clínica con etanercept desde hace 15 años y el amplio número de pacientes tratados por diferentes enfermedades en ensayos clínicos y poscomercialización, permiten afirmar que se trata de un fármaco con un buen perfil de seguridad en lo que se refiere a las infecciones.

Conflicto de intereses

M. Ribera y J. Luelmo declaran haber recibido pagos por consultoría, conferencias y ensayos clínicos de Abbott, Wyeth, Novartis, Merck Serono y Schering-Plough.

L. Leal declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Puig L, Carrascosa JM, Daudén E, Sánchez-Carazo JL, Ferrándiz C, Sánchez-Peña M, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave con agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:386-413.
- Bakleh M, Tleyjeh I, Matteson EL, Osmon DR, Barbari EF. Infectious complications of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Int J Dermatol*. 2005;44:443-8.
- García-Lechuz Moya JM. Complicaciones infecciosas asociadas al uso de medicamentos anti-TNF: revisión. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:551-9.
- Galindo MP, Bartlett BL, Gewirtzman A, Mendoza N, Tremaine AM, Tyring SK. Etanercept: an overview of its role in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4:305-10.
- Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C, Antoniou C, Sfikakis PP, Stratigos AJ. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: A clinical review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:486-504.
- Crespo V. Generalidades sobre los hongos. *Dermatocosis: saprofitias y dermatofitosis*. *Piel*. 2008;23:389-96.
- Crespo V. ¿Quién es el responsable de la pitiriasis versicolor? *Piel*. 2002;17:147-9.
- Levy MS, Polsky D, Davidson A, Strober BE. Tinea versicolor associated with etanercept therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58 5 Suppl 1:999-100.
- Hannuksela M. Cutaneous rash from the use of medicine for rheumatoid arthritis. *Duodecim*. 2006;122:105-11.
- Arffa RC. *Diseases of the skin*. Grayson's Diseases of the Cornea. 3rd ed. St Louis: Mosby; 1991. p. 539-42.
- Iijima S, Iwata M, Otsuka F. Psoriatic arthritis and hypopyon-iridocyclitis. Possible mechanism of the association of psoriasis and anterior uveitis. *Dermatology*. 1996;193:295-9.
- Yamamoto Y, Tada R, Shimomura Y, Yuasa T. A case of recurrent hypopyon uveitis with psoriasis pustulosa. *Jpn J Clin Ophthalmol*. 1982;36:217-21.
- Wagner G, Luckasen JR, Goltz FW. Mucous membrane involvement in generalized pustular psoriasis: report of three cases and review of the literature. *Arch Dermatol*. 1976;112:1010-4.
- Catsarou-Catsari A, Katsambas A, Theodoropoulos P, Stratigos J. Ophthalmological manifestations in patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 1984;64:557-9.
- Karabulut AA, Yalvac IS, Vahaboglu H, Nurozler AB, Duman S. Conjunctival impression cytology and tear-film changes in patients with psoriasis. *Cornea*. 1999;18:544-8.
- Zengin N, Tol H, Balevi S, Gunduz K, Okudan S, Endogru H. Tear film and meibomian gland functions in psoriasis. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996;74:358-60.
- Knox DL. Psoriasis and intraocular inflammation. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1979;77:210-24.
- Okamoto F, Sato T, Umebayashi Y, Ohtsuka F, Hommura S. Quantitative evaluation of aqueous flare in psoriasis using a laser flare-cell meter. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1997;101:487-91.
- Moadel Kr, Perry HD, Donnenfeld ED, Zigelbaum B, Ingraham HJ. Psoriatic corneal abscess. *Am J Ophthalmol*. 1995;119:800-1.
- Thorne JE, Volpe NJ, Liu GT. Magnetic resonance imaging of acquired Brown syndrome in a patient with psoriasis. *Am J Ophthalmol*. 1999;127:233-5.
- Ajitsaria R, Dale R, Ferguson V, Mayou S, Cavanagh N. Psoriasis, psoriatic arthropathy and relapsing orbital myositis. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:274-5.
- Erbagci I, Erbagci Z, Gungor K, Bekir N. Ocular anterior segment pathologies and tear film changes in patients with psoriasis vulgaris. *Acta Med Okayama*. 2003;57:299-303.
- Kircik LH, Del Fosso JQ. Anti-TNF agents for the treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2009;8:546-59.
- Shehan JM, Sarma DP. *Mycobacterium mucogenicum*: report of a skin infection associated with etanercept. *Dermatol Online J*. 2008;14:5.
- Maimon N, Bruntun J, Chan AK, Marras TK. Fatal pulmonary *Mycobacterium xenopi* in a patient with rheumatoid arthritis receiving etanercept. *Thorax*. 2007;62:739-40.
- Van Ingen J, Boeree M, Janssen M, Ullmann E, de Lange W, de Haas P, et al. Pulmonary *Mycobacterium szulgai* infection and treatment in a patient receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:414-9.
- Mufti AH, Toye BW, Mckendry RR, Angel JB. *Mycobacterium abscessus* infection after use of tumor necrosis factor alpha inhibitor therapy: case report and review of infectious complications associated with tumor necrosis factor alpha inhibitor use. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005;53:233-8.
- Thomas JE, Taoka CR, Gibbs BT, Fraser SL. Fatal pulmonary *Mycobacterium abscessus* infection in a patient using etanercept. *Hawaii Med J*. 2006;65:12-5.
- Ndarajah K, Pritchard C. *Listeria monocytogenes* septic arthritis in a patient treated with etanercept for rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2005;11:120-2.
- Pachapalli S, O'Daunt S. Septic arthritis due to *Listeria monocytogenes* in a patient receiving etanercept. *Arthritis Rheum*. 2005;52:987.
- Schett G, Herak P, Graninger W, Smolen JS, Aringer M. *Listeria*-associated arthritis in a patient undergoing etanercept therapy: case report and review of the literature. *J Clin Microbiol*. 2005;43:2537-41.
- Al-Tawfiq JA, Al-Khatti AA. Disseminated systemic *Nocardia farcinica* infection complicating alefacept and infliximab therapy in a patient with severe psoriasis. *Int J Infect Dis*. 2009 (en prensa).
- Arriola-Villalobos P, Díaz-Valle D, Alejandre-Alba N, López-Abad C, Méndez-Fernández R, Benítez-del-Castillo JM. Bilateral *Candida chorioretinitis* following etanercept treatment for hidradenitis suppurativa. *Eye*. 2008;22:599-600.
- Hoang JK, Burruss J. Localized cutaneous *Cryptococcus albidus* infection in a 14-year-old boy on etanercept therapy. *Pediatr Dermatol*. 2007;24:285-8.
- Bourre-Tessier J, Fortin C, Belisle A, Desmarais E, Choquette D, Senecal JL. Disseminated *Histoplasma capsulatum* infection presenting with panniculitis and focal myositis in rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Scand J Rheumatol*. 2009;14:1-6.
- Tsioutras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:181-94.
- Calabuig E, Salavert M. Riesgo infeccioso. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99 Supl 4:14-22.

38. Lagier JC, Andriamanantena D, Damiano J, Dot JM, Chaudier B, Margery J. [Anti-TNF alpha therapy: a risk factor for legionella infection]. *Rev Mal Respir.* 2007;24:1159-60.
39. Tubach F, Ravaut P, Salmon-Céron D, Petitpain N, Brocq O, Grados F, et al. Emergence of *Legionella pneumophila* pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis.* 2006;43:e95-100.
40. Uthman I, Husari A, Touma Z, Kanj SS. Fatal streptococcal toxic shock syndrome in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:1200-1.
41. Waguri-Nagaya Y, Kobayashi M, Goto H, Hisazaki S, Tsuchiya A, Otsuka T. Septic arthritis of the right ankle caused by *Staphylococcus aureus* infection in a rheumatoid arthritis patient treated with etanercept. *Mod Rheumatol.* 2007;17:338-40.
42. Bassetti S, Wasmer S, Hasler P, Vogt T, Nogarath D, Frei R, et al. *Staphylococcus aureus* in patients with rheumatoid arthritis under conventional and anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol.* 2005;32:2125-9.
43. Núñez-Cornejo C, Borrás-Blasco J, Gracia-Pérez A, Fosique-Pbbles JD, López-Camps V, Castera E, et al. Septic shock and community-acquired pneumonia associated with etanercept therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46:193-7.
44. Borrás-Blasco J, Núñez-Cornejo C, Gracia-Pérez A, Fosique-Pbbles JD, Casterá MD, Viosca E, et al. Parapharyngeal abscess in a patient receiving etanercept. *Ann Pharmacother.* 2007;41:341-4.
45. Sweet DD, Isac G, Morrison B, Fenwick J, Dhingra V. Purulent pericarditis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept and methotrexate. *CJEM.* 2007;9:40-2.
46. Mor A, Mitnick HJ, Greene JB, Azar N, Budnah R, Fetto J. Relapsing oligoarticular septic arthritis during etanercept treatment of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2006;12:87-9.
47. Killingley B, Carpenter V, Flanagan K, Pasvol G. Pneumococcal meningitis and etanercept- chance or association? *J Infect.* 2005;51:49-51.
48. Petersen B, Lorentzen H. Cytomegalovirus complicating biological immunosuppressive therapy in two patients with psoriasis receiving treatment with etanercept or efalizumab. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:523-4.
49. Justice EA, Khan SY, Logan S, Jobanputra P. Disseminated cutaneous Herpes Simplex Virus-1 in a woman with rheumatoid arthritis receiving Infliximab: A case report. *J Med Case Reports.* 2008;2:282.
50. Tresch S, Trüeb RM, Kamarachev J, French LE, Hofbauer GF. Disseminated Herpes Zoster mimicking rheumatoid vasculitis in a rheumatoid arthritis patient on Etanercept. *Dermatology.* 2009 (en prensa).
51. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Bockwitz K, Richter C, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA.* 2009;301:737-44.
52. Cursiefen C, Grunke M, Dechant C, Antoni C, Junemann A, Holbach LM. Multiple bilateral eyelid *Molluscum contagiosum* lesions associated with TNFalpha-antibody and methotrexate therapy. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:270-1.
53. Antoniou C, Kosmadaki MG, Stratigos AJ, Katsambas AD. Genital HPV lesions and *Molluscum contagiosum* occurring in patients receiving anti-TNF-alpha therapy. *Dermatology.* 2008;216:364-5.
54. Leal L, Ribera M, Daudén E. Psoriasis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:753-63.
55. Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol.* 2008;159:1217-28.
56. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008 (en prensa).
57. Toussirot E, Streit G, Wendling D. Infectious complications with anti-TNFalpha therapy in rheumatic diseases: a review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2007;1:39-47.
58. Darabi K, Jaiswal R, Hostetler S, Bechtel M, Zirwas M. Infectious complications in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis treated with antitumor necrosis factor agents and methotrexate. *J Drugs Dermatol.* 2009;8:175-8.
59. Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A, Luc M, Duclos M, Guignard S, et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:327-34.
60. Favalli EG, Desiati F, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Caporali R, Pallavicini FB, et al. Serious infections during anti-TNFalpha treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev.* 2009;8:266-73.
61. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2287-93.
62. van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1478-83.
63. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:675-81.
64. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372:375-82.
65. Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC, Kremer JM, Martin RW, Schiff MH, et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. *J Rheumatol.* 2006;33:854-61.
66. Ribera M. Etanercept en psoriasis. Barcelona: Farmacia Comunicación S.L.; 2008.
67. Sánchez JL, Mahiques L, Oliver V. Safety of etanercept in psoriasis: a critical review. *Drug Saf.* 2006;29:675-85.
68. Papp KA. The safety of etanercept for the treatment of plaque psoriasis. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3:245-58.
69. Gottlieb AB, Leonardi CL, Goffe BS, Ortonne JP, van der Kerkhof PC, Zitnik R, et al. Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: a summary of safety, based on an integrated multi-study database. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54 Suppl:S92-100.
70. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2007;143:719-26.
71. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinüber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3403-12.
72. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2368-76.
73. Askling J, Forred CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1339-44.