

## DOCUMENTO DE CONSENSO

# Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave con agentes biológicos

L. Puig<sup>a</sup>, J.M. Carrascosa<sup>b</sup>, E. Daudén<sup>c</sup>, J.L. Sánchez-Carazo<sup>d</sup>, C. Ferrándiz<sup>b</sup>, M. Sánchez-Regaña<sup>e</sup>, M. García-Bustinduy<sup>f</sup>, X. Bordas<sup>g</sup>, J.C. Moreno<sup>h</sup>, J.M. Hernanz<sup>i</sup>, S. Laguarda<sup>j</sup> y V. García-Patos<sup>k</sup>;  
Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>b</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. <sup>c</sup>Servicio de Dermatología. Hospital de la Princesa. Madrid. <sup>d</sup>Servicio de Dermatología. Hospital General de Valencia. Valencia. <sup>e</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona. <sup>f</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife. <sup>g</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. <sup>h</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. <sup>i</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Infanta Leonor. Madrid. <sup>j</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Casa de Salud de Valencia. Valencia. <sup>k</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

**Resumen.** La psoriasis vulgar es una enfermedad cutánea inflamatoria, de curso habitualmente crónico, que afecta a un 1-2% de la población en los países occidentales industrializados, y produce una reducción marcada de la calidad de vida de los pacientes. Pese a la diversidad de tratamientos disponibles, las encuestas efectuadas antes del advenimiento de los agentes biológicos demuestran un alto grado de insatisfacción con respecto a los tratamientos disponibles. Se ha acumulado abundante evidencia científica con respecto a la eficacia y seguridad de los agentes biológicos, que ha llevado a revisar el papel del tratamiento sistémico en general y ha permitido contemplar nuevos objetivos y estrategias terapéuticas en los pacientes con psoriasis moderada a grave. En este contexto nuevo se hace necesario establecer, de forma consensuada por especialistas expertos y ratificada por los integrantes del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), unas directrices para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave con agentes biológicos, que incluyan información basada en la evidencia científica disponible acerca de las características farmacológicas, mecanismo de acción, vía y pautas de administración, eficacia, contraindicaciones, efectos adversos y estimaciones del coste de los agentes biológicos aprobados para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave en España.

**Palabras clave:** psoriasis, biológicos, directrices, tratamiento, etanercept, adalimumab, infliximab, efalizumab, terapia biológica.

## SPANISH EVIDENCE-BASED GUIDELINES ON THE TREATMENT OF MODERATE-TO-SEVERE PSORIASIS WITH BIOLOGIC AGENTS

**Abstract.** Psoriasis vulgaris is an inflammatory skin disease that is generally chronic and that affects between 1% and 2% of the population in industrialized Western countries. It is associated with a marked decline in quality of life. A wide range of treatments are currently available, although surveys conducted before the advent of biologic agents reflected a strong degree of dissatisfaction with the treatments then available. Extensive scientific evidence has been gathered on the safety of biologic agents, and this has led to a review of the role of systemic treatment in general and has allowed new therapeutic goals and strategies to be contemplated in patients with moderate-to-severe psoriasis. In this new situation, there is a need for Spanish guidelines on the treatment of moderate-to-severe psoriasis with biologic agents, drafted by consensus among specialists and ratified by the Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV). These guidelines should be evidence-based with regard to the pharmacologic characteristics, mechanism

of action, administration route and regimen, efficacy, contraindications, adverse effects, and cost estimates of biologic agents approved for the treatment of moderate-to-severe psoriasis in Spain.

**Key words:** psoriasis, biologic agents, guidelines, treatment, etanercept, adalimumab, infliximab, efalizumab, biologic therapy.

Correspondencia:

Luis Puig.  
Servicio de Dermatología.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Universitat Autònoma de Barcelona.  
Sant Antoni Maria Claret, 167.  
08025 Barcelona. España.  
lpuig@santpau.cat

## Introducción

El Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) ha puesto en marcha un proyecto para desarrollar y mantener actualizadas las directrices basadas en la evidencia científica para el tratamiento sistémico de la psoriasis con agentes biológicos. Esta publicación constituye el resumen de dichas directrices; en los recuadros se resume la información pertinente para cada agente biológico.

El objetivo de las directrices es poner a disposición de todos los dermatólogos una herramienta de decisión terapéutica basada en la evidencia científica disponible, que contribuya al tratamiento óptimo de los pacientes con psoriasis moderada a grave y pueda servir de referencia a los gestores hospitalarios y autoridades sanitarias.

## Antecedentes

La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica y recidivante que afecta a un 1,4% de la población española<sup>1</sup>; en los últimos años ha cambiado nuestro concepto de la enfermedad debido al reconocimiento de su asociación con una serie de comorbilidades que tienen un marcado impacto sobre la morbimortalidad en pacientes con las formas graves de la enfermedad, y que justifican que la psoriasis pueda ser considerada como una enfermedad sistémica con manifestaciones predominantemente cutáneas<sup>2</sup>, que determina una significativa reducción de la calidad de vida<sup>3</sup> y tiene repercusiones en el ámbito físico, emocional, sexual y económico de los pacientes. El curso clínico es variable y la historia natural de la enfermedad poco conocida, pero aunque algunos pacientes responden adecuadamente al tratamiento intermitente, en la mayoría se hace necesaria la instauración de uno permanente.

La artritis psoriásica es una artropatía inflamatoria frecuentemente incapacitante, que generalmente aparece un promedio de 10 años después del diagnóstico de la enfermedad cutánea, la prevalencia puede variar entre un 6 y un 42%, dependiendo de la población estudiada<sup>4-6</sup>. Puesto que en la mayoría de los pacientes las manifestaciones cutáneas preceden a la artritis<sup>7</sup>, se estima que la prevalencia acumulada debe ser superior. En el caso de España, según los resultados del primer estudio epidemiológico realizado en una población de 3.320 pacientes con psoriasis moderada a grave, el 13% tiene un diagnóstico confirmado de artropatía psoriásica<sup>8</sup>.

Para definir la gravedad de la enfermedad en la práctica clínica dermatológica se utiliza normalmente el porcentaje de superficie corporal afectada (BSA) (considerando la palma de la mano como un 1% de dicha superficie) o el *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI)<sup>9,10</sup>. La afectación

cutánea objetivable, aunque resulta fundamental para la correcta valoración de la respuesta en los ensayos clínicos, es en muchos casos insuficiente como criterio de gravedad desde el punto de vista de las necesidades del paciente, y en la actualidad existe consenso en establecer una definición operativa de psoriasis moderada/grave, como la que presentan los pacientes que son candidatos a tratamiento sistémico y/o fototerapia<sup>11</sup>.

Los pacientes con psoriasis grave típicamente presentan una afectación significativa de la superficie cutánea, con BSA  $\geq 10\%$ , o bien inferior, pero localizada en áreas con alta repercusión funcional o de difícil tratamiento tópico, tales como la cara, los genitales, las manos y los pies, las uñas, el cuero cabelludo o las zonas intertriginosas. Las formas de psoriasis distintas de la psoriasis en placas (eritrodérmica, pustulosa o guttata) generalmente requieren tratamiento sistémico (incluyendo foto[quimio]terapia). Los pacientes con artritis psoriásica sintomática requieren tratamiento sistémico (por lo general con metotrexato o bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ]), con independencia del grado de afectación cutánea. Los pacientes con formas limitadas de la enfermedad en las que ésta no responde adecuadamente al tratamiento tópico, provocando una incapacidad o alteración significativa desde el punto de vista físico o psicológico, deben ser también considerados pacientes susceptibles de recibir tratamiento sistémico y/o fototerapia.

Existen diversos tratamientos sistémicos aprobados para su uso en la psoriasis, que incluyen la fototerapia (radiación ultravioleta: ultravioleta A [UVA], ultravioleta B [UVB] o UVB de banda estrecha), fotoquimioterapia (psoralenos + radiación UVA [PUVA]), agentes sistémicos clásicos (ciclosporina, metotrexato y acitretino) y agentes biológicos (efalizumab, etanercept, infliximab y adalimumab). Estos pueden ser empleados solos, en combinación con tratamientos tópicos o combinados entre sí (aunque no todas las combinaciones son apropiadas). La decisión terapéutica debe estar basada en una experiencia clínica extensa por parte del dermatólogo prescriptor y en las características individuales del paciente y de la enfermedad en cada caso.

Tanto la fototerapia como los tratamientos sistémicos clásicos de la psoriasis se asocian con riesgo de toxicidad aguda y a largo plazo, incluyendo neoplasias (ciclosporina, fotoquimioterapia), así como teratogenicidad (metotrexato y acitretino); además están contraindicados en algunas subpoblaciones de pacientes, en algunos casos son caros o su empleo no es factible por razones logísticas (disponibilidad de centros de fototerapia o pérdida de horas de trabajo), y un porcentaje significativo de pacientes presenta enfermedad refractaria al tratamiento<sup>12</sup>. Aunque la tasa de respuesta a las 8-16 semanas es en muchos casos comparable a la de diversos tratamientos biológicos<sup>13,14</sup>, se sabe poco acerca de la respuesta a largo plazo, y la experiencia

**Tabla 1.** Niveles de evidencia

1.	La intervención terapéutica viene apoyada por un metanálisis que incluye al menos un estudio a doble ciego de asignación aleatoria y de alta calidad (cálculo del tamaño muestral, gráfico de flujo, análisis por intención de tratamiento, tamaño suficiente) con resultados concordantes, o por varios estudios de alta calidad concordantes entre sí
2.	La intervención terapéutica viene apoyada por un estudio de alta calidad o varios estudios de menor calidad o de asignación no aleatoria, caso-control o de cohorte, con resultados concordantes entre sí
3.	La intervención terapéutica viene apoyada por un estudio de menor calidad o estudios no comparativos con resultados concordantes entre sí
4.	Escasa evidencia empírica, o no sistemática (incluye opinión de expertos)

Adaptada de Nast et al<sup>21</sup>.

clínica indica que el mantenimiento de una respuesta aceptable mediante fototerapia o tratamientos sistémicos clásicos requiere a menudo el empleo de dosis que se asocian a una toxicidad acumulada significativa. Este conjunto de factores contribuye a explicar que en encuestas efectuadas antes de la implantación de los tratamientos biológicos en la práctica cotidiana, aproximadamente un 70% de los pacientes se declaraban poco o moderadamente satisfechos con el tratamiento prescrito<sup>15,16</sup>, y casi un 40% referían tasas elevadas de falta de cumplimiento del mismo<sup>17</sup>.

Los tratamientos biológicos están diseñados para bloquear específicamente dianas moleculares relevantes en la patogenia de la psoriasis, por lo que presentan un perfil de eficacia/riesgo favorable, demostrado en extensos estudios clínicos y poscomercialización en pacientes con psoriasis y otras indicaciones. Efalizumab, infliximab, etanercept y adalimumab han sido aprobados por la *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de psoriasis en placas moderada a grave en adultos que no han respondido, tienen contraindicación, o presentan intolerancia a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA.

Aunque algunos paneles de expertos proponen emplear tratamientos biológicos como agentes terapéuticos de primera línea de la psoriasis moderada a grave<sup>18</sup>, su elevado coste y la experiencia relativamente limitada en su empleo clínico hacen necesario el desarrollo de unas directrices basadas en la evidencia científica disponible y el consenso de un grupo de expertos, cuyo objetivo debe ser proporcionar el máximo beneficio terapéutico a los pacientes y optimizar la prescripción eficaz y segura por parte del dermatólogo. En el momento actual se han publicado diversas directrices nacionales que abordan el manejo terapéutico de la psoriasis con agentes biológicos<sup>18-20</sup> o en general<sup>21</sup>, pero las peculiaridades de cada entorno sanita-

rio hacen necesaria la redacción de unas directrices nacionales específicas para nuestro medio, lo que justifica el presente trabajo.

En estas directrices se revisan las evidencias científicas disponibles acerca de la eficacia y seguridad de efalizumab, etanercept, infliximab y adalimumab en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, los criterios de selección de los pacientes candidatos a tratamiento con agentes biológicos y la actitud terapéutica por lo que se refiere al inicio del tratamiento, la respuesta o fracaso terapéuticos, así como el mantenimiento, retirada, reanudación y posible ajuste del tratamiento en cada caso.

## Métodos

En la redacción de estas directrices ha participado un panel de expertos integrantes de la AEDV, con especial dedicación y experiencia en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave, y han sido sometidas a la consideración de todos los miembros del Grupo Español de Psoriasis antes de su publicación.

Se han consultado las directrices<sup>18-21</sup>, revisiones sistemáticas<sup>22</sup> y metanálisis<sup>23-25</sup> referidos al tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos publicados hasta la fecha y se ha efectuado una revisión en las bases de datos Medline y Cochrane de la literatura referente a ensayos clínicos con efalizumab, etanercept, infliximab y adalimumab, publicados en los años 2000-2008, ambos incluidos, y las referencias así obtenidas se han evaluado de acuerdo con criterios establecidos (tabla 1)<sup>21</sup> para definir el nivel de evidencia y la fuerza de recomendación en cada caso. Se han efectuado búsquedas bibliográficas específicas para complementar la información disponible.

Las presentes directrices contienen la mejor información disponible en el momento de su redacción, y está prevista su actualización periódica. Las conclusiones o recomendaciones que contienen pueden verse modificadas por nuevos datos disponibles en el futuro. Las presentes directrices están destinadas a proporcionar ayuda al dermatólogo en el tratamiento de la psoriasis moderada o grave con agentes biológicos, y no pretenden ser una guía estricta de tratamiento; en cada caso la decisión terapéutica debe ser individualizada con el único objetivo de beneficiar al paciente. El empleo de estas recomendaciones no supone, necesariamente, el éxito terapéutico ni la evitación de posibles efectos secundarios.

## Pacientes candidatos a tratamiento con agentes biológicos

Los tratamientos biológicos están indicados (según las correspondientes fichas técnicas de la EMA), de forma ge-

neral, en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas moderada a grave que no han respondido, tienen contraindicación o presentan intolerancia/efectos adversos a otro tratamiento sistémico. En la mayoría de ensayos clínicos de agentes biológicos efectuados y presentados a las agencias reguladoras con fines de autorización, los criterios de inclusión han sido psoriasis moderada a grave (con PASI  $\geq$  10-12), sin otros calificativos, por lo que la *Food and Drug Administration* (FDA) no incluye el condicionante anteriormente enunciado.

Por lo que respecta a la definición de psoriasis moderada a grave, no está establecida de forma general; en un Documento de Consenso recientemente publicado en España<sup>26</sup> se define como psoriasis moderada a grave la que requiere (o ha requerido previamente) tratamiento sistémico (incluyendo fármacos convencionales, agentes biológicos o foto[quimio]terapia). Según este Documento, está indicado el tratamiento sistémico en pacientes con psoriasis que cumplan alguna de las siguientes condiciones: no controlable con tratamiento tópico, con formas extensas (BSA  $\geq$  5-10%), o PASI  $\geq$  10, o empeoramiento rápido, o compromiso de áreas visibles, o limitación funcional (palmo-plantar, genital), o con percepción de gravedad subjetiva (*Dermatology Life Quality Index* [DLQI]  $>$  10), o eritrodermia o psoriasis pustulosa extensa, o asociada a artropatía psoriásica.

La elección del tratamiento biológico debe ser individualizada, teniendo en cuenta factores tales como la presencia de enfermedades concomitantes, artropatía psoriásica, edad y peso del paciente y riesgo de posibles efectos adversos, así como las características de la enfermedad, desde un punto histórico (tratamientos previos) y del grado de actividad de la psoriasis en el momento de la prescripción.

Por razones éticas y de equidad, todos los agentes biológicos aprobados para el tratamiento de la psoriasis deben estar disponibles para todos los pacientes candidatos a tratamiento, sin retrasos innecesarios ni limitaciones de cualquier tipo que puedan implicar una desigualdad para el paciente.

## Prescriptores de tratamiento biológico para el paciente con psoriasis

Los tratamientos biológicos deben ser prescritos por dermatólogos con amplia experiencia en el tratamiento de la psoriasis con agentes sistémicos, siendo necesario que se documente objetivamente el grado de afectación al principio del tratamiento y en el transcurso del mismo, para evaluar su eficacia en cada paciente.

## Agentes biológicos aprobados en España para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave

### Moduladores de las células T

#### Efalizumab

Efalizumab (Raptiva<sup>®</sup>, MerckSerono) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante (IgG1 $\kappa$ ), producido en células de ovario de hámster chino modificadas genéticamente, que se une a la molécula CD11a, subunidad  $\alpha$  del *lymphocyte function-associated antigen 1* (LFA-1), que es una molécula de adhesión en los leucocitos importante para la activación y el tráfico de los linfocitos T. Al unirse al CD11a, efalizumab bloquea la interacción de LFA-1 con la *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1), inhibiendo la activación de los linfocitos T e interfiriendo con la unión de estas células a las células endoteliales y, por consiguiente, con el tráfico de los linfocitos T. La administración de efalizumab produce una disminución en la expresión de CD11a en los linfocitos T que vuelve a la normalidad 7 a 10 días después de la eliminación del fármaco, y una elevación reversible del número de linfocitos circulantes, probablemente debido a una inhibición de su extravasación. Cuando se administra por vía subcutánea, la biodisponibilidad aproximada es del 50% y se alcanza una concentración sérica estable a partir de la cuarta dosis. La semivida de eliminación de efalizumab a la dosis de 1 mg/kg es de  $6,21 \pm 3,11$  días<sup>27</sup>.

Su única indicación aprobada (EMA) es «el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas, crónica, moderada o grave, en las que ha fracasado la respuesta, o tienen una contraindicación o intolerancia a otros tratamientos sistémicos, que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA».

Efalizumab se presenta en forma de polvo liofilizado (150 mg/vial) que debe reconstituirse con agua, y se (auto) administra en forma de inyección subcutánea semanal. Se inicia con una dosis de 0,7 mg/kg, seguida de la dosis estándar de 1 mg/kg.

En la actualidad, la eficacia y seguridad de efalizumab han sido evaluadas en más de 3.500 pacientes con psoriasis en placas moderada a grave, incluidos en diversos ensayos clínicos en todas las fases de investigación. La duración de estos estudios en fase III oscila entre 12 semanas y tres años de tratamiento continuo. En la fase de poscomercialización se calcula que su exposición acumulativa a nivel mundial en mayo de 2007 incluía a más de 40.000 pacientes, aproximadamente unos 28.000 pacientes-año<sup>28</sup>.

#### Eficacia: estudios clínicos con efalizumab

1. *Resultados a corto plazo (12 semanas)*. Los estudios clínicos efectuados en pacientes con psoriasis en placas mo-

**Tabla 2.** Resumen de los ensayos clínicos efectuados con efalizumab en dosis de 1 mg/kg

Referencia	Características basales				PASI75 pacientes (%)	
	Fármaco		Placebo		Fármaco	Placebo
	N (% varones)	PASI: media $\pm$ desviación estándar o media (rango)	N (% varones)	PASI: media $\pm$ desviación estándar o media (rango)		
Lebwohl et al 2003 <sup>29</sup>	232 (65%)	20,0, no disponible	122 (65%)	20,0, no disponible	52 (22%)	6 (5%)
Gordon et al 2003 <sup>30</sup> Menter et al 2005 <sup>31</sup>	369 (68%)	19,4 (10,1-58,7)	187 (71%)	19,4 (11,4-50,3)	98 (26,6%)	8 (4,3%)
Leonardi et al 2005 <sup>32</sup>	162 (72,8%)	18,6 (11,9-50,1)	170 (72,9%)	19,0 (9,6-57,6)	63 (38,9%)	4 (2,4%)
Papp et al 2006 <sup>33</sup>	450 (67,3%)	191 $\pm$ 7,5	236 (59,3%)	18,7 $\pm$ 7,0	106 (23,6%)	7 (3,0%)
Dubertret et al 2006 <sup>34</sup>	529 (67,3%)	23,6 $\pm$ 9,7	264 (67,4%)	23,0 $\pm$ 9,6	166 (31,4%)	11 (4,2%)

PASI: Psoriasis Area and Severity Index.

derada a grave (PASI > 12) han demostrado una mayor eficacia de efalizumab comparado con placebo tras 12 semanas de tratamiento<sup>29-34</sup>. En estos diversos estudios clínicos, cuyos resultados se resumen en la tabla 2, el porcentaje de pacientes que alcanzó una mejoría superior o igual al 75 % con respecto al PASI basal (PASI75) a las 12 semanas de tratamiento con efalizumab en dosis de 1 mg/kg/semana, estuvo comprendido entre el 22<sup>29</sup> y el 38,9%<sup>32</sup>.

El estudio CLEAR (*Clinical Evaluation of Advanced Resynchronization*), en el que participaron 793 pacientes, incluyó una cohorte de 526 pacientes definida prospectivamente y denominada «de necesidades elevadas», en la que existía contraindicación o fracaso previo de al menos dos tratamientos sistémicos (condiciones de la ficha técnica de EMEA); en este grupo, las tasas de respuesta PASI75 a la semana 12 fueron del 29,5% de los pacientes tratados con efalizumab (frente al 2,7% del grupo placebo), que resultan comparables a las de la población global de pacientes tratados con efalizumab en este estudio (el 31,4 frente al 4,2%)<sup>34</sup>.

Los metanálisis efectuados indican que el riesgo relativo con respecto a placebo de alcanzar (a las 12 semanas) una respuesta PASI75 en pacientes tratados con efalizumab a la dosis de 1 mg/kg por semana es de 7,34 (intervalo de confianza [IC] 95%: 5,23-10,30)<sup>24</sup>, la diferencia en el riesgo con respecto a placebo, 0,24 (IC 95%: 0,19-0,30)<sup>25</sup> y el número de pacientes que deben tratarse para conseguir una respuesta PASI75, 4 (IC 95%: 3,36-5,24)<sup>24</sup>.

2. **Resultados a 24 semanas.** En los ensayos en los que se amplió el tratamiento con efalizumab más allá de 12 semanas, los investigadores observaron una mejoría clínica continuada. Es el caso de un estudio controlado con placebo de 12 semanas de duración en el que se ofreció

a los pacientes seguir tratamiento abierto con efalizumab 12 semanas más, alcanzando una respuesta PASI75 el 43,8% de los pacientes<sup>31</sup>.

En otro estudio, los pacientes que a las 12 semanas de tratamiento no habían alcanzado una respuesta PASI75 fueron nuevamente asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con efalizumab 1 mg/kg/semana o placebo durante 12 semanas más; a las 24 semanas de tratamiento habían alcanzado una respuesta PASI75 el 20,3% de estos pacientes («de lenta respuesta») en comparación con el 6,7% del grupo placebo<sup>32</sup>.

En los pacientes del estudio CLEAR que alcanzaron respuestas superiores a PASI50 pero inferiores a PASI75 a las 12 semanas, la extensión (abierta) del tratamiento durante 12 semanas más dio lugar a que el 47,5 % de estos pacientes alcanzara una respuesta PASI75<sup>35</sup>, mientras que de los pacientes tratados con placebo que pasaron a recibir efalizumab a partir de la semana 12 alcanzaron una respuesta PASI75 el 24,1%<sup>35</sup>.

3. **Recaída y retratamiento.** El tiempo promedio hasta la recaída (pérdida del 50% de la mejoría en el PASI) tras la retirada del tratamiento en pacientes que alcanzan una respuesta PASI75 oscila entre 54<sup>35</sup> y 84 días<sup>29</sup>. El retratamiento determina una mejoría promedio del 62,3 % con respecto a los valores basales al inicio del estudio<sup>35</sup>.
4. **Resultados de tratamiento continuo a largo plazo (3 años).** Un estudio abierto de tratamiento continuado que se extendió hasta 36 meses ha proporcionado datos de tratamiento continuo con efalizumab<sup>36-38</sup>. Durante las 12 primeras semanas (primera fase) un total de 339 pacientes recibieron una dosis subcutánea semanal de 2 mg/kg de efalizumab; al final de este primer período de tratamiento, un 41,3% de los pacientes habían alcanzado una respuesta PASI75 y un 13,0% una respuesta

PASI90. Transcurridas 12 semanas fueron elegibles para continuar el estudio y pasar a la fase de mantenimiento (segunda fase) los pacientes que alcanzaron una mejoría en el PASI de al menos el 50% o una categoría sPGA (*static Physician's Global Assessment*) «leve», «mínima» o «limpia», recibiendo a partir de ese momento una dosis subcutánea semanal de 1mg/kg de efalizumab. Durante los primeros 15 meses de tratamiento se permitió aumentar temporalmente la dosis hasta un máximo de 4 mg/kg. Los análisis de respuesta por intención de tratamiento (ITT) demostraron el mantenimiento de la eficacia del tratamiento con efalizumab a lo largo del período del estudio. Los porcentajes de pacientes que obtuvieron una respuesta PASI75 y PASI90 a los 36 meses de tratamiento fueron el 45,4 y el 24,5%, respectivamente<sup>38</sup>.

### Consideraciones especiales

1. *Pacientes obesos*. Se considera que efalizumab sería un tratamiento especialmente adecuado en individuos con sobrepeso, ya que la dosificación puede adaptarse a esta circunstancia sin menoscabo de la eficacia del tratamiento<sup>39,40</sup>.
2. *Psoriasis palmoplantar*. Se han publicado estudios abiertos y observaciones anecdóticas que sugieren que efalizumab podría ser un tratamiento eficaz en algunos pacientes con psoriasis palmoplantar<sup>41,42</sup>.

### Seguridad

Efalizumab está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los excipientes. Antes de iniciar el tratamiento con efalizumab debe excluirse la presencia de tuberculosis activa u otras infecciones graves, inmunodeficiencia y antecedentes de neoplasia. No se recomienda el tratamiento en mujeres embarazadas (FDA categoría C) ni durante la lactancia<sup>43</sup>.

Efalizumab es generalmente bien tolerado, aunque aparecen con frecuencia síntomas pseudogripales, cefalea, náuseas, escalofríos y mialgias en los días siguientes a la inyección, especialmente al principio del tratamiento (el 27,4 frente al 21,2% en los pacientes tratados con placebo); a partir de la tercera inyección la incidencia de este efecto adverso disminuye significativamente (el 3,7 frente al 3,9%)<sup>33</sup>. La menor dosis inicial (0,7 mg/kg) pretende minimizar la incidencia de este efecto adverso, que habitualmente responde al tratamiento con paracetamol.

Un metanálisis extenso de los ensayos clínicos efectuados indica que la incidencia de neoplasias observada con efalizumab, incluyendo procesos linfoproliferativos, tumores sólidos, melanoma y cáncer cutáneo no melanoma, fue similar a la de los controles y a la tasa esperada para esta población de pacientes<sup>44</sup>. En el análisis global de varios ensayos clínicos a 12 semanas, la incidencia global de infecciones en pacientes tratados con efalizumab fue del

28,6 frente al 26,3% de aquellos que recibieron placebo<sup>45,46</sup>. Tampoco se han encontrado diferencias significativas en estudios a más largo plazo<sup>27</sup>. Se han descrito casos esporádicos de infecciones graves (celulitis, neumonías, sepsis, infecciones oportunistas y dos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva) posteriores a la comercialización del fármaco<sup>47</sup>.

Al no haberse descrito reactivaciones de tuberculosis latente, no se requiere iniciar quimioprofilaxis previa al inicio del tratamiento con efalizumab, aunque la mayoría de expertos recomiendan descartar la presencia de tuberculosis latente antes de iniciar cualquier tratamiento biológico<sup>48</sup>.

Entre el 40-50% de los pacientes presentan leucocitosis/linfocitosis (2,5-3,5 veces el límite superior de la normalidad) mantenida en el transcurso del tratamiento, relacionada con el mecanismo de acción del fármaco y reversible al suspenderlo. No se considera necesario efectuar una monitorización analítica, con la excepción de recuentos hematológicos mensuales durante los primeros 3 meses y posteriormente de forma trimestral, ya que se ha descrito la aparición de trombocitopenia en un pequeño porcentaje (0,3%) de pacientes en ensayos clínicos; en otro pequeño porcentaje (el 5%, aproximadamente) se han descrito elevaciones de la fosfatasa alcalina y la alanina aminotransferasa (ALT)<sup>43</sup>. También se han descrito ocasionalmente anemia hemolítica, pancitopenia y raros casos de polirradiculopatía inflamatoria y desmielinización periférica<sup>20</sup>. No se ha observado toxicidad órgano-específica, ni interacciones farmacológicas con otros principios activos, por lo que las dosis no deben ajustarse con respecto a la medicación habitual del paciente<sup>43</sup>.

Algunos pacientes presentan efectos secundarios que se han definido como relacionados con la psoriasis, tales como exacerbaciones, que pueden manifestarse como erupciones papulosas localizadas o cambios de morfología (por ejemplo, psoriasis invertida o guttata/en placa pequeña), que se han reportado en el 2,2% de los pacientes tratados con efalizumab frente al 0,8% en los controles de los ensayos clínicos<sup>46</sup>, así como empeoramiento de la artritis psoriásica (el 1,6 frente al 1,3%)<sup>46</sup>. Las exacerbaciones transitorias responden normalmente al tratamiento concomitante, por ejemplo con corticosteroides tópicos, fototerapia UVB de banda estrecha o tandas cortas de tratamiento sistémico tolerado por el/la paciente<sup>49-51</sup>.

### Consideraciones de manejo clínico

Efalizumab es un tratamiento diseñado para ser continuado a largo plazo en aquellos pacientes que obtengan una respuesta satisfactoria. Sin embargo, puede ocurrir que el paciente deba suspender el tratamiento por diversas razones: efectos adversos, respuesta insuficiente, infecciones, intervenciones quirúrgicas, embarazo, o razones personales. En estos casos cabe esperar una recaída generalmente

lenta, tal y como ocurre con otros tratamientos antipsoriásicos; ésta ocurre en unos 3 meses, y la respuesta al retratamiento es similar a la del primer ciclo<sup>52</sup>. Desde el punto de vista clínico es especialmente significativa la posibilidad de que aparezca un «rebote» (empeoramiento superior al 125% del PASI basal), asociado o no a cambio de morfología (placa pequeña, psoriasis pustulosa o eritrodérmica). El rebote se produce habitualmente al suspender el tratamiento y se observa en un 14,6% de los pacientes con respuesta insuficiente (PASI < 50), un 9,5% de los pacientes del grupo placebo y un 5,7% de los que habían respondido adecuadamente al tratamiento<sup>53</sup>.

La actitud adecuada ante una exacerbación inflamatoria generalizada no está avalada por ensayos clínicos; no obstante, siguiendo las recomendaciones de dermatólogos expertos en el tratamiento con efalizumab<sup>49-52,54</sup>, se recomienda añadir una pauta de 3-6 semanas de metotrexato, ciclosporina o fototerapia en dosis estándar que puede controlar la exacerbación y permitirá continuar el tratamiento con efalizumab. Si la mejoría no ocurre, o cuando se decide suspender efalizumab, puede ser adecuado solapar el tratamiento durante algunas semanas con otro tratamiento sistémico eficaz y de acción rápida para evitar la posibilidad de un rebote, particularmente en aquellos pacientes considerados como no respondedores.

Efalizumab no mejora los síntomas articulares de los pacientes con artropatía psoriásica, por lo que no sería de primera elección en este subgrupo de enfermos. Las artralgias y artritis que se han descrito durante el tratamiento con efalizumab o incluso después de su interrupción pueden corresponder a manifestaciones articulares *de novo* o bien de la exacerbación o primera manifestación de una artritis psoriásica preexistente. Algunos pacientes satisfechos con la mejoría de las lesiones cutáneas prefieren continuar con efalizumab pese a las molestias articulares<sup>53</sup>. En algunos pacientes que suspenden el tratamiento con efalizumab por la aparición de artritis, se ha reiniciado el tratamiento con éxito sin que reaparezcan las manifestaciones articulares<sup>53</sup>. En un estudio retrospectivo de 16 pacientes que desarrollaron artritis *de novo* tras el tratamiento con efalizumab, todos cumplían criterios de artritis psoriásica, y la reintroducción del fármaco se asoció con recidiva de las manifestaciones articulares en dos pacientes<sup>55</sup>. Sin embargo, en un estudio clínico, fase II, de asignación aleatoria, controlado con placebo, para evaluar la acción de efalizumab en pacientes con artritis psoriásica, si bien se demostró una eficacia escasa, también es cierto que no se observó un empeoramiento de la sintomatología<sup>56</sup>.

Cuando aparecen manifestaciones articulares en el transcurso de un tratamiento con efalizumab se recomienda iniciar tratamiento sintomático con antiinflamatorios no esteroideos manteniendo el tratamiento con efalizumab, mientras se hace un diagnóstico diferencial con otro

tipo de patología articular. En ocasiones puede ser necesario cambiar a otra terapia sistémica (por ejemplo, un agente anti-TNF), en especial si existen signos de pérdida de eficacia o rebote de la psoriasis.

### Coste

El coste del fármaco para un paciente promedio de 75 kg de peso tratado durante 24 semanas con efalizumab es de 5.760 € (precio de venta de laboratorio [PVL] [www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com)).

En la tabla 3 podemos encontrar un resumen tabular y recomendaciones para efalizumab.

## Inhibidores del factor de necrosis tumoral $\alpha$

La respuesta de la psoriasis al tratamiento con agentes biológicos que actúan como inhibidores del TNF representa la principal confirmación del papel de esta citocina en la patogenia de la psoriasis. En la actualidad, existen 3 agentes biológicos aprobados por la EMEA como tratamiento (de segunda línea) para pacientes adultos con psoriasis moderada a grave: una proteína de fusión (etanercept) y dos anticuerpos monoclonales: infliximab (quimérico) y adalimumab (humano). Infliximab está asimismo aprobado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva, en combinación con metotrexato, o como monoterapia para aquellos pacientes que no toleren o en quienes esté contraindicado el metotrexato, mientras que etanercept y adalimumab están aprobados como monoterapia en esta indicación.

Dada su eficacia en el tratamiento de la artritis psoriásica, estos fármacos estarían especialmente indicados en pacientes con psoriasis moderada a grave con artropatía psoriásica asociada; no parecen existir diferencias significativas entre los diferentes inhibidores del TNF con respecto a su efecto sobre la artritis psoriásica<sup>57</sup>.

Muchos de los posibles efectos adversos de estos fármacos relacionados con su mecanismo de acción se consideran como un efecto de clase, por lo que las consideraciones de seguridad son similares en muchos casos (aunque se describirán de forma independiente para cada fármaco); desde el punto de vista dermatológico cabe destacar el efecto paradójico que recientemente se ha reconocido en pacientes con psoriasis tratados con antagonistas del TNF, consistente en la exacerbación de las lesiones cutáneas<sup>58</sup> o el desarrollo de psoriasis guttata<sup>59</sup> o pustulosis plantar<sup>58,59</sup>, que ya se había descrito en pacientes reumatológicos y con otras indicaciones de antagonistas del TNF. Esta reacción paradójica, que puede obligar a suspender el tratamiento, en ocasiones (aunque no siempre) parece específica del fármaco, pudiendo emplearse un antagonista del TNF alternativo<sup>59</sup>.

**Tabla 3.** Resumen tabular y recomendaciones para efalizumab

1. Indicación (EMA): tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas, crónica, moderada o grave, en los que ha fracasado la respuesta, o tienen una contraindicación o intolerancia a otros tratamientos sistémicos que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA
2. Fecha de aprobación: EMA 22/09/2004, FDA 27/10/2003
3. Dosis: 0,7 mg/kg primera dosis, seguida de 1 mg/kg semanal por vía subcutánea
4. Inicio de efecto clínico esperable en 4-8 semanas, por lo que no es aconsejable emplearlo cuando se requiera un control rápido de la enfermedad.
5. Eficacia a corto plazo: el 22-39% de pacientes alcanzan respuesta PASI75 a los 3 meses (nivel de evidencia 1)
6. Eficacia a medio plazo: el 44 % de pacientes alcanzan respuesta PASI75 a los 6 meses (nivel de evidencia 2)
7. Tratamiento a largo plazo: remisiones prolongadas en un subgrupo de pacientes con buena respuesta; el 45% de pacientes alcanzan respuesta PASI75 a los 3 años (nivel de evidencia 3)
8. Contraindicaciones: hipersensibilidad al efalizumab, tumores malignos, tuberculosis o infecciones graves, inmunodeficiencias. No administrar vacunas de agentes vivos
9. Reacciones adversas: síntomas pseudogripales frecuentes al principio del tratamiento. Leucocitosis y linfocitosis frecuente. Se ha descrito trombocitopenia, anemia hemolítica, pancitopenia, poliirradiculopatía, desmielinización periférica, infecciones graves incluyendo celulitis y neumonía
10. Monitorización basal: analítica estándar, Mantoux, serología de hepatitis y VIH
11. Monitorización durante el tratamiento: recuentos hematológicos mensuales los primeros 3 meses y posteriormente periódicos. Analítica estándar y control clínico periódico
12. Categoría de la FDA con respecto al embarazo: C
13. Otras consideraciones y recomendaciones: <p>Algunos pacientes presentan exacerbaciones, cambios de morfología y rebotes de la psoriasis. Evitar la retirada abrupta del tratamiento. No es efectivo en la artritis psoriásica. Se han descrito exacerbaciones y aparición de artralgias y artritis psoriásica <i>de novo</i>. La dosis se ajusta al peso del paciente, y no hay menor eficacia en pacientes obesos</p> <p>Debe evaluarse la respuesta a efalizumab a las 12 semanas; si no se consigue una mejoría superior al 50% del PASI basal debe plantearse la sustitución por otro agente terapéutico, aunque puede demorarse la decisión algunas semanas según criterio clínico, no siendo la rapidez en la instauración del efecto terapéutico la principal consideración cuando se decide instaurar un tratamiento con efalizumab y sustituirlo por otro agente. Los rebotes son frecuentes, apareciendo mucho más fácilmente en los pacientes con mala respuesta al tratamiento que son más susceptibles de presentarlos, y deben tratarse con el fármaco que tenga la mayor tasa de respuesta esperada y un efecto terapéutico de instauración lo más rápido posible</p> <p>Aunque los retratamientos generalmente se asocian con una buena respuesta, debe advertirse al paciente contra la retirada del tratamiento por su cuenta, por el riesgo de recaída rápida o rebote; a menudo es recomendable emplear un tratamiento sistémico de transición en caso de retirada temporal o sustitución por otro agente, solapándolo hasta que se prevea el inicio del efecto del nuevo agente introducido</p> <p>En pacientes con tuberculosis latente en quienes no se crea conveniente efectuar quimioprofilaxis puede ser de primera elección, al igual que en pacientes con riesgo especial de desarrollar efectos adversos propios de los bloqueadores del TNF (insuficiencia cardíaca, enfermedad desmielinizante, lupus eritematoso, etc.)</p> <p>Debe prevenirse al paciente ante el riesgo de sufrir una mayor predisposición a infecciones, instaurando pruebas diagnósticas y tratamiento precoz. En caso de infección grave (o intervención quirúrgica mayor con riesgo de infección) debe suspenderse temporalmente el tratamiento con efalizumab</p>

EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *Food and Drug Administration*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PUVA: psoralenos + radiación ultravioleta A; TNF: factor de necrosis tumoral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

## Proteína de fusión

### Etanercept

Etanercept (Enbrel®, Wyeth) es una proteína humana dimerica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (RTNF2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana, y producida por tecnología de ADN re-

combinante en un sistema de células de ovario de hámster chino (CHO). Etanercept se une, a diferencia de infliximab y adalimumab, no sólo al TNF- $\alpha$ , sino también a la linfotoxina- $\alpha$  (TNF- $\beta$ ). Se cree que etanercept se une sólo a los trímeros de TNF solubles y unidos a la membrana, pero no a los monómeros ni a los dímeros, no activa el complemento y probablemente no produce citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos<sup>60</sup>. Cuan-



do se administra por vía subcutánea, la biodisponibilidad de etanercept es de un 76%, y la semivida de unas 70 horas tras una administración única y unas 100 horas en tratamiento de mantenimiento<sup>61</sup>.

Etanercept está aprobado en el tratamiento de la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, la artritis idiopática juvenil poliarticular, la artropatía psoriásica y «el tratamiento de adultos con psoriasis en placa de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA»<sup>62</sup>.

Se presenta en forma de jeringas precargadas de 25 y 50 mg y viales con 25 mg de polvo liofilizado, en cajas de 4 envases. La dosis recomendada para el tratamiento de la psoriasis es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden administrarse 50 mg dos veces a la semana durante un período máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con etanercept debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un período máximo de 24 semanas. El tratamiento se debe retirar en los pacientes en quienes no se observe respuesta después de 12 semanas. Si está indicada la repetición del tratamiento con etanercept deben seguirse las pautas sobre la duración del mismo anteriormente indicadas. La dosis debe ser 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

### Eficacia: estudios clínicos con etanercept

1. *Resultados a corto plazo (hasta 24 semanas)*. Para este análisis se han evaluado 6 ensayos clínicos: 3 que valoran la eficacia de etanercept tras 24 semanas de tratamiento con distintas pautas posológicas<sup>63-65</sup>, uno con la dosis de 50 mg una vez por semana<sup>66</sup>, otro de tratamiento continuo durante 24 semanas frente a un tratamiento intermitente durante 12 semanas<sup>67</sup> y un ensayo clínico de retratamiento que evalúa la suspensión y el segundo ciclo de tratamiento<sup>68</sup>, y un análisis integrado de los 3 primeros ensayos clínicos<sup>67</sup>.

En los 3 primeros ensayos clínicos<sup>63-65</sup> efectuados en pacientes con psoriasis moderada a grave (PASI  $\geq$  10), la (auto)administración de etanercept por vía subcutánea a la dosis de 25 mg dos días por semana consiguió una respuesta PASI75 en el 30-34% de los pacientes a las 12 semanas y del 44-56% a las 24 semanas; a la dosis de 50 mg dos veces por semana los correspondientes porcentajes fueron del 49% en la semana 12 y del 59% en la semana 24. Administrando 50 mg dos veces por semana durante 12 semanas y continuando a la dosis de 25 mg dos veces por semana durante otras 12 semanas, los correspondientes porcentajes se incrementaron a un 49% en la semana 12 y un 54% en la semana 24 en el estudio más recientemente publicado<sup>65</sup>. Con esta pauta

de administración, un 97% de los pacientes que alcanzan PASI75 a la semana 12 mantienen la respuesta a la semana 24, y casi un tercio de los pacientes que no alcanzan PASI75 a la semana 12 lo hacen a la semana 24, pese a la reducción de la dosis. Esta pauta, que acelera la respuesta y optimiza su mantenimiento reduciendo el coste global del tratamiento, es la habitual en el uso clínico actual, aunque se han realizado estudios que permiten establecer la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

Los datos de los 3 ensayos clínicos anteriores se combinaron para realizar un análisis integrado<sup>69</sup> de 1.187 pacientes que habían recibido placebo, etanercept 25 mg dos veces por semana o etanercept 50 mg dos veces por semana durante más de 12 semanas. La respuesta PASI75 fue dependiente de la dosis, con una diferencia estadísticamente significativa respecto a placebo desde la semana 4 ( $p < 0,05$ ) con ambas pautas de administración. Sin embargo, la dosis de 50 mg dos veces a la semana proporcionó una respuesta PASI75 en un porcentaje sustancialmente mayor de pacientes que la dosis de 25 mg dos veces por semana al inicio del estudio. En la semana 12, una proporción de pacientes significativamente mayor en el grupo de etanercept 25 mg 2 veces por semana (33%) y en el grupo de etanercept 50 mg dos veces por semana (49%) alcanzó una respuesta PASI75 comparado con placebo (3%;  $p < 0,05$ ). Se ha realizado un estudio en 9 países europeos con el objetivo de valorar la eficacia y la seguridad de etanercept 50 mg una vez por semana durante 24 semanas<sup>66</sup>. Se diseñó un estudio con dos fases: en la primera se aleatorizaba a los pacientes a recibir placebo ( $n = 46$ ) o etanercept 50 mg una vez por semana durante 12 semanas ( $n = 96$ ) y en la segunda, también de 12 semanas, todos los pacientes recibían etanercept 50 mg una vez por semana. En la semana 12, el 37,5% de los pacientes tratados con etanercept habían alcanzado una mejoría del 75% del PASI frente al 2,2% de los pacientes que recibían placebo. En la semana 24, el 71,1 y el 11,1% de los pacientes del grupo etanercept/etanercept alcanzaron PASI75 y PASI100 y el 44,4 y el 5,6% alcanzaron PASI75 y PASI100 en el grupo placebo/etanercept<sup>66</sup>. Las características de estos estudios se resumen en la tabla 4.

Los resultados de los metanálisis efectuados indican que el riesgo relativo con respecto a placebo de alcanzar (a las 12 semanas) una respuesta PASI75 en pacientes tratados con etanercept a la dosis de 25 mg dos veces por semana es de 10,20 (IC 95%: 5,87-17,72)<sup>24</sup>, la diferencia en el riesgo con respecto a placebo, 0,30 (IC 95%: 0,25-0,35)<sup>25</sup> y el número de pacientes que deben tratarse para conseguir una respuesta PASI75 4 (IC 95%: 2,96-4,10)<sup>24</sup>. El riesgo relativo de alcanzar (a las 12 semanas) una respuesta PASI75 en pacientes tratados con

**Tabla 4.** Resumen de los principales ensayos clínicos efectuados con etanercept (resultados a las 12 semanas)

Referencia, dosis	Características basales				PASI75 pacientes (%)	
	Fármaco		Placebo		Fármaco	Placebo
	N (% varones)	PASI: media $\pm$ desviación estándar	N (% varones)	PASI: media $\pm$ desviación estándar		
Gottlieb et al 2003 <sup>63</sup> , 25 mg 2 veces $\times$ semana	57 (58%)	17,8 $\pm$ 1,1	55 (67%)	19,5 $\pm$ 1,3	17 (30%)	1 (2%)
Leonardi et al 2003 <sup>64</sup> , 50 mg 2 veces $\times$ semana	164 (65%)	18,4 $\pm$ 0,7	166 (63%)	18,3 $\pm$ 0,6	81 (49%)	6 (4%)
Leonardi et al 2003 <sup>64</sup> , 25 mg 2 veces $\times$ semana	162 (67%)	18,5 $\pm$ 0,7	166 (63%)	18,3 $\pm$ 0,6	55 (34%)	6 (4%)
Papp et al 2005 <sup>65</sup> , 50 mg 2 veces $\times$ semana	194 (67%)	19,5 $\pm$ 8,8	193 (64%)	18,6 $\pm$ 8,6	96 (49%)	6 (3%)
Papp et al 2005 <sup>65</sup> , 25 mg 2 veces $\times$ semana	196 (65%)	19,1 $\pm$ 8,2	193 (64%)	18,6 $\pm$ 8,6	67 (34%)	6 (3%)
Vandekerckhof et al 2008 <sup>66</sup> 50 mg 1 vez $\times$ semana	96 (61,5%)	21,4 $\pm$ 9,3	46 (54,4%)	21,0 $\pm$ 8,6	36 (37,5%)	1 (2,2%)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*.

etanercept a la dosis de 50 mg dos veces por semana es de 11,73 (IC 95 %: 8,04-17,11)<sup>24</sup>, la diferencia en el riesgo con respecto a placebo, 0,44 (IC 95 %: 0,40-0,48)<sup>25</sup> y el número de pacientes que deben tratarse para conseguir una respuesta PASI75, 3 (IC 95 %, 2,07-2,49)<sup>24</sup>.

1a. *Tratamiento continuo o intermitente (con pausas)*. Se realizó un estudio abierto, aleatorizado para evaluar la efectividad y la seguridad del tratamiento continuo durante 24 semanas con etanercept frente al tratamiento intermitente durante 12 semanas<sup>67</sup>. Todos los pacientes recibieron tratamiento con etanercept 50 mg dos veces por semana durante las primeras 12 semanas, seguido de un tratamiento continuo (n = 1.272) con etanercept 50 mg una vez por semana o intermitente (n = 1.274) con 50 mg una vez por semana en las 12 semanas siguientes en función de la respuesta PGA (*Physician's Global Assessment*). La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con respuesta (los que alcanzaban una puntuación  $\leq$  2 en la PGA y una mejoría respecto a la situación basal) en la semana 24. En la semana 12 se observaron unas proporciones altas comparables de pacientes con respuesta en los grupos de tratamiento continuo (71,3%) e intermitente (72,0%). Sin embargo, la proporción de pacientes con respuesta en la semana 24 fue mayor en el grupo de tratamiento continuo durante 24 semanas que en el grupo intermitente (el 71,0 frente al 59,5%; p < 0,0001)<sup>67</sup>. Este estudio refuerza la pauta de tratamiento que recoge la ficha técnica en la que se establece que el tratamiento con etanercept debe continuarse hasta 24 semanas.

1b. *Recaída y retratamiento*. En la extensión del estudio de Leonardi et al<sup>64</sup> se realizó un seguimiento de los pacientes tras finalizar 24 semanas de tratamiento<sup>68</sup> y se comprobó que tras la suspensión del mismo los pacientes tienden a presentar recaídas, al cabo de unos 3 meses de mediana, sin observarse «rebotes» ni formas más graves de la enfermedad, como psoriasis pustular o eritrodérmica, y responden a un nuevo ciclo de tratamiento con etanercept con un control satisfactorio de la enfermedad, sin asociarse a la formación de anticuerpos neutralizantes ni a un aumento de las reacciones en el lugar de la inyección<sup>68</sup>. Tras la recaída se volvió a tratar a los pacientes y se observó que el porcentaje de los que alcanzaron una respuesta PASI75 en el segundo ciclo de tratamiento fue similar al primer ciclo: el 49 y el 58% tras 24 semanas de retratamiento con etanercept 25 y 50 mg dos veces por semana, respectivamente<sup>68</sup>.

2. *A largo plazo (más de 24 semanas)*. Se han realizado dos estudios que evalúan la eficacia de etanercept en tratamiento continuo para la psoriasis en placas moderada a grave más allá de 24 semanas: el estudio 117 a 132 semanas<sup>70</sup> y el estudio 115 a 2,5 años<sup>71</sup>. El estudio 117 es un ensayo clínico doble ciego, multicéntrico en EE.UU. y Canadá que evaluó la eficacia y la seguridad de etanercept a dosis altas. El estudio se diseñó en 3 fases: en la primera los pacientes fueron tratados durante 12 semanas con placebo (n = 307) o con etanercept 50 mg 2 veces por semana (n = 311); en la segunda fase todos los pacientes fueron tratados con etanercept 50 mg 2 veces por semana durante 84 semanas

(n = 591)<sup>70</sup>; en la tercera fase sólo continuaron los pacientes de EE.UU. (n = 201) y recibieron 50 mg una vez por semana con la posibilidad de aumentar a 50 mg dos veces por semana en las semanas 120 o 132 bajo ciertas condiciones definidas en el protocolo. En la publicación de Tying et al<sup>70</sup>, que recoge los resultados hasta la semana 96, se demuestra una reducción notable de la gravedad de la enfermedad medida con PASI50, 75 y 90 (el 79,1, el 51,6 y el 22,8%, respectivamente, en el grupo tratado con placebo/etanercept y el 82,6, el 51,1 y el 23,2%, respectivamente, en el grupo tratado con etanercept/etanercept).

2a. *Tratamiento continuo o intermitente (con pausas)*. El estudio 115<sup>71</sup> recoge los pacientes de dos estudios<sup>64,65</sup> que fueron incluidos en un estudio de extensión con una duración total de 2,5 años y fueron tratados con etanercept 50 una vez por semana durante 12 semanas, con la posibilidad de doblar esta dosis si cumplían una serie de criterios especificados en el protocolo. En esta extensión fueron reclutados 912 pacientes que se analizaron en dos grupos: los que habían suspendido el tratamiento durante 30 días o menos (mediana de 5 días), y aquellos que lo habían interrumpido más de 30 días. Ambos grupos de pacientes mostraron una mejoría sostenida en los índices PASI y PGA después de las 72 semanas de tratamiento: el 61 % de los pacientes tratados con etanercept 50 mg una vez por semana alcanzó una respuesta PASI75 en la semana 12 de extensión, y el 60% mantenía PASI75 en la semana 72; en el grupo de pacientes que necesitó aumentar la dosis a 50 mg dos veces por semana, el 33% alcanzó una respuesta PASI75 en la semana 12 y el 43% en la semana 72<sup>71</sup>.

En un estudio abierto cuyos resultados se han publicado recientemente<sup>72</sup> en el que participaron 720 pacientes, se efectuó una asignación aleatoria a dos grupos de tratamiento (continuo o con pausas) durante 54 semanas: los pacientes del grupo de tratamiento continuo recibieron etanercept 25 mg dos veces por semana, mientras que los del grupo de tratamiento con pausas recibieron etanercept 50 mg dos veces por semana durante un máximo de 12 semanas hasta que alcanzaron una puntuación PGA ≤ 2 (afectación leve, mínima o blanqueamiento); cuando recaían (PGA ≥ 3) volvían a recibir tratamiento con etanercept 25 mg dos veces por semana hasta que volvían a obtener una respuesta PGA ≤ 2. El PGA promedio de los pacientes durante las 54 semanas del estudio fue significativamente menor en aquellos tratados de forma continua que en los tratados de manera intermitente (1,98 frente a 2,51, respectivamente, p < 0,001). La puntuación PGA disminuyó significativamente (p < 0,01) desde la basal (3,6 en ambos grupos) hasta la semana 54, tanto en el grupo de tratamiento continuo (1,9) como en el de tratamiento intermitente (2,4). El PASI promedio también disminuyó

significativamente desde los valores basales (21,9 y 22,8) hasta la semana 54 con el tratamiento continuo (7,1) e intermitente (9,5; p < 0,01), comparaciones intragrupo. Este estudio demuestra que puede conseguirse una respuesta adecuada aproximadamente al año de tratamiento con ambas pautas, aunque la respuesta al tratamiento continuo es superior<sup>72</sup>.

### Consideraciones especiales

1. *Obesidad*. Los ensayos clínicos efectuados sugieren que los pacientes obesos pueden presentar una respuesta subóptima al tratamiento con etanercept a dosis fijas<sup>40</sup>.
2. *Artritis psoriásica*. Se ha demostrado la eficacia de etanercept en la artritis psoriásica en diversos estudios a corto y largo plazo<sup>73-78</sup>; el tratamiento a largo plazo reduce la progresión de la destrucción ósea<sup>76</sup>. En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico y fase III, en el que 205 pacientes recibieron placebo (n = 104) o etanercept 25 mg dos veces por semana (n = 101) durante 24 semanas, a la semana 12, el 59 y el 15% de los pacientes del grupo de etanercept y placebo, respectivamente, cumplían criterios de la respuesta del *American College of Rheumatology* y ACR20 (p < 0,0001) y estos resultados se mantuvieron en las semanas 24 y 48<sup>75</sup>.
3. *Psoriasis pediátrica*. En un estudio de tratamiento con etanercept (0,8 mg/kg/semana, hasta un máximo de 50 mg) comparado con placebo, en 211 niños y adolescentes (4-17 años) con psoriasis en placas, un 57% de los pacientes tratados alcanzaron una respuesta PASI75 a la semana 12, en comparación con el 11% de los que recibieron placebo (p < 0,001)<sup>77</sup>.
4. *Tratamiento combinado*. Se han efectuado algunos estudios abiertos que apoyan la eficacia del tratamiento combinado con etanercept en pacientes con especiales necesidades terapéuticas. Así, en un estudio piloto<sup>78</sup> con asignación aleatoria efectuado en pacientes con respuesta inadecuada a metotrexato (PASI ≥ 8 o BSA > 10%), la asociación con etanercept 50 mg dos veces por semana durante 12 semanas seguido de 25 mg dos veces por semana durante 12 semanas más, manteniendo metotrexato, produjo un blanqueamiento completo o casi completo en dos tercios de 31 pacientes, en comparación con un tercio de 28 pacientes en los que metotrexato se retiró progresivamente en el transcurso de 4 semanas<sup>78</sup>; en una serie abierta evaluada retrospectivamente, la combinación de etanercept con metotrexato parece mejorar la respuesta a etanercept en algunos pacientes, sin menoscabo de la seguridad del tratamiento<sup>79</sup>. En un estudio abierto efectuado en 86 pacientes tratados con etanercept 50 mg dos veces por semana y UVB de banda estrecha 3 días por semana, a la semana 12, el 26,0% consiguieron un blanqueamiento completo, un 58,1% una respuesta PASI90 y un 84,9% una respuesta PASI75<sup>80</sup>.

## Seguridad

Etanercept está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los excipientes. Antes de iniciar el tratamiento con etanercept debe excluirse la presencia de tuberculosis activa, sepsis u otras infecciones graves, inmunodeficiencia, antecedentes de neoplasia, insuficiencia cardíaca grado III/IV de la NYHA (*New York Heart Association*) y enfermedades desmielinizantes. Se debe evaluar la posibilidad de infección (y tratarla adecuadamente) en el paciente antes, durante y después del tratamiento con etanercept, teniendo en cuenta que la semivida media de eliminación de etanercept es aproximadamente de 3-5,5 días. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva («latente») debe iniciarse quimiopprofilaxis antes del inicio del tratamiento con etanercept y de acuerdo a las recomendaciones locales. No se recomienda el tratamiento en mujeres embarazadas (FDA categoría B) ni durante la lactancia.

Se producen reacciones cutáneas en el lugar de la inyección en hasta el 37% de los pacientes tratados con etanercept, generalmente leves a moderadas en intensidad y que no requieren la retirada del tratamiento. La duración promedio de estas reacciones es de 3 a 5 días, se presentan de manera habitual durante el primer mes de tratamiento y su incidencia tiende a disminuir posteriormente<sup>20</sup>. La cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene látex, por lo que debería evitarse esta presentación en los pacientes con alergia conocida al látex.

Todos los ensayos clínicos realizados con etanercept analizan los datos de seguridad. A corto plazo, un estudio que integra los datos de 1.347 pacientes procedentes de 3 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego de etanercept frente a placebo<sup>81</sup> representa la base de datos más amplia de pacientes con psoriasis tratados con etanercept, que representan una exposición a etanercept de 933 pacientes-año. Se analizaron los resultados de seguridad de las primeras 12 semanas referentes a: porcentaje de acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves, infecciones, infecciones graves, reacción en el lugar de la inyección y valoraciones rutinarias de laboratorio. Entre los pacientes 471 (51%) comunicaron al menos un acontecimiento adverso: el 46% en el grupo de 50 mg dos veces por semana, el 56% en el grupo de 50 mg una vez por semana, el 48% en el grupo de 25 mg una vez por semana y el 51% en el grupo placebo. De forma global, los acontecimientos adversos no dependían de la dosis. Con excepción de las reacciones en el lugar de la inyección, la mayoría de los acontecimientos adversos eran comparables entre los brazos de tratamiento y de placebo. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron las cefaleas y la equimosis en el lugar de la inyección. La artritis fue menos frecuente en los pacientes que recibían etanercept (1,2%) que en los que recibían placebo (3,1%). Los acontecimientos adversos graves fueron comunicados por el 1% de los pacientes

que recibían placebo y por el 1,2% de los pacientes que recibían etanercept, sin diferencias entre las distintas dosis. La infección más frecuente fue la de vías respiratorias superiores, sinusitis y síndrome gripal, y fueron similares entre los distintos grupos de tratamiento activo y placebo. Tuvieron lugar infecciones graves en el 0,4% de los pacientes que recibían etanercept, en comparación con el 1% que recibía placebo. No hubo sujetos que desarrollaran infecciones oportunistas ni tuberculosis durante las primeras 12 semanas de los 3 ensayos clínicos incluidos en este análisis. No hubo toxicidades relacionadas con alteraciones de laboratorio ni hubo que retirar pacientes del estudio por este motivo. Los datos de este análisis combinado de etanercept utilizado a diferentes dosis durante 12 semanas y comparado con placebo presentan un tratamiento con un perfil favorable de beneficio-riesgo en pacientes con psoriasis en placas moderada a grave a corto plazo<sup>81</sup>.

A largo plazo se analiza una publicación acerca de la seguridad de etanercept en el tratamiento durante 96 semanas a dosis de 50 mg 2 veces por semana<sup>70</sup>. La exposición a esta dosis fue de 908,9 pacientes-año en las primeras 96 semanas. Las tasas de acontecimientos adversos no infecciosos e infecciosos ajustadas por exposición fueron similares en el grupo con etanercept/etanercept a las 12 y 96 semanas, lo que indica que la prolongación de la exposición a etanercept no aumentó la toxicidad del fármaco. Aunque la incidencia observada de carcinoma espinocelular en este estudio fue superior a la esperada en la población general del registro basado en Minnesota, los pacientes con psoriasis tienen un riesgo aumentado de carcinoma escamoso<sup>70</sup>. El grado de riesgo se correlaciona con la gravedad de la psoriasis, y el riesgo puede elevarse con la exposición previa a fototerapia. En los pacientes con artritis reumatoide el uso de etanercept durante períodos de hasta 5 años no pareció asociarse a un aumento de la incidencia de carcinoma espinocelular. No se comunicaron acontecimientos de desmielinización, tuberculosis ni infección oportunista. El 18,3% de los pacientes dieron resultados positivos en las pruebas para anticuerpos frente a etanercept al menos una vez durante el estudio. Se halló que todos los anticuerpos anti-etanercept observados en este estudio eran no neutralizantes y carecían de efecto aparente sobre los perfiles de eficacia y de seguridad de etanercept. Se dispone de amplios datos a largo plazo de pacientes con artritis reumatoide que no responden a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad tratados con etanercept, algunos durante períodos de hasta 8,2 años. Con un total de 3.139 pacientes-año de exposición a etanercept (casi siempre con una exposición a etanercept de 25 mg 2 veces a la semana) los análisis de seguridad no han mostrado signos nuevos en cuanto al uso de etanercept a largo plazo<sup>70</sup>.

Además, etanercept ha obtenido otras indicaciones (artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y

espondilitis anquilosante) acumulando 15 años de experiencia global en estudios clínicos, y una exposición global a etanercept de 153.057 pacientes-año<sup>82</sup>.

### Consideraciones de manejo clínico

Etanercept está indicado en el tratamiento de inducción de la psoriasis moderada a grave. Según la ficha técnica de la EMEA, está indicado para tratamiento cíclico, sin que se produzcan rebotes más que de forma excepcional, y sin pérdida apreciable de la respuesta en eventuales retratamientos<sup>68</sup>.

Al reducir la dosis de etanercept de 50 mg dos veces por semana a 50 mg por semana o en tratamiento a largo plazo (como ocurre en el caso de otros inhibidores del TNF)<sup>20</sup> puede producirse en algunos pacientes una eventual disminución de eficacia; el tratamiento combinado (por ejemplo, con metotrexato) puede ser útil para aumentar la eficacia de etanercept en estos pacientes.

Al igual que otros agentes inhibidores del TNF, está especialmente indicado en pacientes con artritis psoriásica, en los que la mejoría sintomática a menudo antecede a la respuesta de la psoriasis al tratamiento.

Los pacientes obesos tienden a presentar una respuesta subóptima (en los ensayos clínicos) a los tratamientos biológicos administrados en dosis fija, incluyendo etanercept<sup>40</sup>; el análisis de un registro de pacientes italiano indica que los sujetos obesos presentan una menor respuesta inicial al tratamiento sistémico de la psoriasis, con independencia del fármaco empleado<sup>83</sup>. En un determinado porcentaje de pacientes, el tratamiento con agentes inhibidores del TNF puede asociarse a aumento de peso (habitualmente comprendido entre 4 y 10 kg)<sup>84,85</sup>, que puede ser persistente en los tratados con etanercept<sup>85</sup>; en este subgrupo deben efectuarse las recomendaciones dietéticas apropiadas.

El perfil de seguridad de etanercept, cumpliendo las recomendaciones de la ficha técnica, es favorable, con escasas exigencias de monitorización.

### Coste

El coste del fármaco para un paciente promedio de 75 kg de peso tratado durante 24 semanas con etanercept oscila entre 5.682 y 8.523 € (PVL [www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com)).

En la tabla 5 podemos encontrar un resumen tabular y recomendaciones para etanercept.

## Anticuerpos monoclonales

### Infliximab

Infliximab (Remicade®, Schering-Plough) es un anticuerpo monoclonal quimérico formado por la unión de la región constante de la inmunoglobulina humana y la región variable de origen murino específica para TNF- $\alpha$ , producido en células CHO modificadas genéticamente. Influxi-

mab neutraliza la actividad del TNF- $\alpha$  y se une con alta afinidad a todas sus formas, tanto solubles como transmembrana, produciendo apoptosis, lisis mediada por complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos de las células que producen TNF, lo que podría contribuir a su eficacia clínica<sup>61</sup>. Provoca apoptosis de linfocitos en la enfermedad de Crohn, que podría explicar su acción terapéutica, de la que carece etanercept<sup>86</sup>, y la rapidez de su efecto sobre la acantosis epidérmica se ha atribuido a la apoptosis de queratinocitos en las placas de psoriasis<sup>87</sup>. El mantenimiento de la respuesta clínica en el tratamiento a largo plazo parece depender del mantenimiento de concentraciones estables previas a la infusión en la mayoría de los pacientes; la semivida media de infliximab es de aproximadamente 8,5 a 9 días, aunque dependiendo de la dosis y duración del tratamiento puede detectarse infliximab en el suero hasta 28 semanas después de la infusión; no se conocen completamente las vías de eliminación de infliximab, pero no se han detectado diferencias relativas a la edad o el peso de los pacientes con artritis reumatoide<sup>61</sup>.

Infliximab está aprobado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide (asociado a metotrexato), espondilitis anquilopoyética, artritis psoriásica y «psoriasis en placas moderada a grave en adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que presentan intolerancia a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA»<sup>88</sup>.

Infliximab se presenta en forma de polvo liofilizado en viales de 100 mg, que deben conservarse entre 2 y 8 °C, y reconstituirse con agua antes de diluir la dosis total en 250 ml de solución salina al 0,9% para infusión con microfiltro. La pauta posológica en el tratamiento de la psoriasis son 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante un período de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (esto es, después de 4 dosis), no se deberá continuar el tratamiento con infliximab.

### Eficacia: estudios clínicos con infliximab

1. *Resultados a corto plazo (10 semanas)*. La eficacia de infliximab como inductor de la remisión en pacientes con psoriasis en placas moderada a grave se ha demostrado en dos ensayos clínicos de asignación aleatoria controlados con placebo<sup>89-91</sup>, en uno de los cuales se incluyeron pacientes tratados con al menos un tratamiento sistémico antes del estudio. El inicio de la mejoría se produce en las primeras 2 a 4 semanas y en la mayoría de los pacientes alcanza su máximo a las 10 semanas.

Un estudio piloto controlado con placebo en 33 pacientes investigó el efecto de un régimen de inducción de 3 infusiones de 5 o 10 mg/kg a las semanas 0, 2 y 6. A la

**Tabla 5.** Resumen tabular y recomendaciones para etanercept

1. Indicación (EMA): tratamiento de adultos con psoriasis en placa de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA
2. Fecha de aprobación: EMA 28/09/2004, FDA 24/09/2004
3. Dosis: 50 mg por vía subcutánea 1 vez por semana o 25 mg 2 veces por semana durante 6 meses; alternativamente, pueden administrarse 50 mg 2 veces por semana durante los primeros 3 meses, con mayor respuesta a los 3 meses
4. Inicio de efecto clínico esperable en 4-8 semanas, por lo que no es aconsejable emplearlo cuando se requiera un control rápido de la enfermedad, aunque las dosis inicialmente elevadas consiguen una respuesta más rápida
5. Eficacia a corto plazo: el 30-49% de pacientes alcanzan respuesta PASI75 a los 3 meses (nivel de evidencia 1); el 11-22% de pacientes alcanzan respuesta PASI90 a los 3 meses (nivel de evidencia 1)
6. Eficacia a medio plazo: el 44-71% de pacientes alcanzan respuesta PASI75 a los 6 meses (nivel de evidencia 1); el 20-42% de pacientes alcanzan respuesta PASI90 a los 6 meses (nivel de evidencia 1)
7. Eficacia a largo plazo: en pacientes sometidos a tratamiento continuo a largo plazo se mantiene la eficacia hasta un total de 2,5 años
8. Contraindicaciones: hipersensibilidad a etanercept, tuberculosis activa, sepsis u otras infecciones graves, inmunodeficiencia, antecedentes de neoplasia, insuficiencia cardíaca grado III/IV de la NYHA y enfermedades desmielinizantes. No administrar vacunas de agentes vivos
9. Reacciones adversas: reacciones locales en el sitio de inyección, levemente pruriginosas. Se han descrito raros casos de infecciones graves (por ejemplo, tuberculosis), neoplasias, lupus eritematoso, citopenia, enfermedades desmielinizantes e insuficiencia cardíaca congestiva
10. Monitorización basal: analítica estándar, Mantoux con inyección de recuerdo, serología de hepatitis y VIH
11. Monitorización durante el tratamiento: control clínico periódico; analítica según criterio facultativo
12. Categoría de la FDA con respecto al embarazo: B
13. Otras consideraciones y recomendaciones: <p>Los pacientes extremadamente obesos pueden presentar una respuesta subóptima a las dosis elevadas de etanercept, siendo preferible emplear agentes que se dosifican de acuerdo con el peso del paciente</p> <p>Mejora la artritis psoriásica e impide la progresión radiológica de las lesiones articulares</p> <p>Debe evaluarse la respuesta a etanercept a las 12 semanas y sustituirlo por otro agente si no se consigue una mejoría superior al 50% del PASI basal</p> <p>La eficacia del tratamiento a la dosis de 25 mg 2 veces por semana y 50 mg una vez por semana parece ser similar en la mayoría de los pacientes</p> <p>Puede plantearse como tratamiento cíclico (duración de cada ciclo: 6 meses), lo que estaría especialmente indicado en pacientes con episodios de actividad discontinua de la psoriasis; los retratamientos consiguen la misma eficacia y no se producen rebotes</p> <p>Es especialmente importante realizar el cribaje de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con bloqueantes del TNF, incluyendo antecedentes de tuberculosis, contactos recientes con pacientes con tuberculosis, PPD y <i>booster</i> 1-2 semanas después en caso de PPD negativa<sup>105</sup>, especialmente en pacientes de más de 60 años o sometidos a tratamiento previo con ciclosporina, metotrexato, corticoides orales u otro inmunosupresor. Aunque esta recomendación no se aplica a etanercept en el ámbito de la FDA<sup>119</sup>, como consecuencia del relativo menor riesgo de tuberculosis en pacientes tratados con etanercept en comparación con los anticuerpos monoclonales anti-TNF, la mayor prevalencia de la infección por tuberculosis en España la hace aconsejable. Si se diagnostica tuberculosis latente, debe efectuarse quimioprofilaxis según las recomendaciones locales, iniciándola un mes antes del inicio del tratamiento con etanercept. Puede repetirse la PPD (si resulta negativa) de forma periódica (anual) y en caso de sospecha de exposición a tuberculosis</p> <p>Debe prevenirse al paciente ante el riesgo de sufrir una mayor predisposición a infecciones, instaurando pruebas diagnósticas y tratamiento precoz. En caso de infección grave (o intervención quirúrgica mayor con riesgo de infección) debe suspenderse temporalmente el tratamiento con etanercept</p>

EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *Food and Drug Administration*; NYHA: *New York Heart Association*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PPD: prueba de la tuberculina; PUVA: psoralenos + radiación ultravioleta A; TNF: factor de necrosis tumoral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

semana 10 alcanzaron una respuesta PASI75 el 82% de los pacientes tratados con 5 mg/kg (frente al 18% de los del grupo placebo); la dosis alta no fue superior en cuan-

to a eficacia a las 10 semanas<sup>89,90</sup>. A la semana 26, 20 semanas después de la última infusión, mantenían una respuesta PASI75 el 33% de los pacientes tratados con

**Tabla 6.** Resumen de los principales ensayos clínicos efectuados con infliximab 5 mg/kg (resultados a las 10 semanas)

Referencia	Características basales				PASI75 pacientes (%)	
	Fármaco		Placebo		Fármaco	Placebo
	N (% varones)	PASI: media $\pm$ desviación estándar o media (rango)	N (% varones)	PASI: media $\pm$ desviación estándar o media (rango)		
Gottlieb et al 2004 <sup>91</sup>	99 (73%)	20 (14-28)	51 (60,8%)	18 (15-27)	87 (87,9%)	3 (5,9%)
Reich et al 2005 <sup>92</sup>	301 (69%)	22,9 $\pm$ 9,3	77 (79%)	22,8 $\pm$ 8,7	242 (80%)	2 (3%)
Menter et al 2007 <sup>93</sup>	314 (6,5%)	20,4 $\pm$ 7,5	208 (69,2%)	19,8 $\pm$ 7,7	237 (75,5%)	4 (1,9%)

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*.

una dosis de 5 mg/kg y el 67% de los tratados con 10 mg/kg; los correspondientes porcentajes de respuesta PASI50 fueron del 40 y el 73%, respectivamente<sup>90</sup>.

En un ensayo de fase II en el que participaron 249 pacientes se evaluó la respuesta al tratamiento de inducción con infliximab a la dosis de 3 o 5 mg/kg frente a placebo, respectivamente<sup>91</sup>. A la semana 10 alcanzaron una respuesta PASI75 el 88% de los pacientes tratados con 5 mg/kg, el 72% de los pacientes tratados con 3 mg/kg y el 6% del grupo placebo; las porcentajes de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI90 fueron el 58, el 46% y el 3%, respectivamente. Al no recibir más infusiones, los pacientes presentaron una recaída progresiva de las manifestaciones de la enfermedad en paralelo con la disminución de los niveles séricos de infliximab: a la semana 26 (20 semanas después de la última infusión) el 33% de los pacientes del grupo tratado con 5 mg/kg mantenían una respuesta PASI75 (frente al 6% en el brazo placebo).

En un ensayo de fase III de mantenimiento durante más de un año (*European Infliximab for Psoriasis Efficacy and Safety Study [EXPRESS]*)<sup>92</sup>, 301 pacientes recibieron tratamiento de inducción con infliximab a la dosis de 5 mg/kg y continuaron recibiendo infusiones cada 8 semanas hasta la semana 46. A la semana 24, los 77 pacientes del grupo placebo pasaron a recibir tratamiento de inducción y mantenimiento con infliximab 5 mg/kg. Los resultados a corto plazo confirmaron los datos de eficacia de los ensayos previos: el 80,4% de los pacientes consiguieron una respuesta PASI75 a la semana 10 (frente al 3% del grupo placebo) (análisis ITT); los correspondientes porcentajes de respuesta PASI90 fueron del 57 y el 1%. Un 26% de los pacientes estaban completamente blanqueados (PASI100) a la semana 10. En otro ensayo de fase III en el que participaron 835 pacientes con psoriasis moderada a grave<sup>93</sup>, se asignaron aleatoriamente a recibir tratamiento de inducción (semanas 0, 2 y 6) con infliximab 3 mg/kg, 5 mg/kg o pla-

cebo. Los pacientes tratados con infliximab, con independencia de la respuesta obtenida, volvieron a asignarse aleatoriamente a la semana 14 para recibir tratamiento de mantenimiento continuo cada 8 semanas o intermitente (a demanda) a la respectiva dosis de inducción. A la semana 10, el 75,5 y el 70,3% de los pacientes tratados con 5 mg/kg o 3 mg/kg, respectivamente, alcanzaron una respuesta PASI75; los correspondientes porcentajes de respuesta PASI90 fueron del 45,2 y el 37,1%, frente al 1,9 (PASI75) y el 0,5% (PASI90) en el grupo placebo.

Los resultados a corto plazo de los principales ensayos clínicos efectuados con infliximab se resumen en la tabla 6.

Los resultados de los metanálisis efectuados indican que el riesgo relativo con respecto a placebo de alcanzar (a las 10 semanas) una respuesta PASI75 en pacientes tratados con infliximab a la dosis de 5 mg/kg es de 17,40 (IC 95%: 6,41-47,19)<sup>24</sup>, la diferencia en el riesgo con respecto a placebo, 0,77 (IC 95%: 0,72-0,81)<sup>25</sup> y el número de pacientes que deben tratarse para conseguir una respuesta PASI75, 2 (IC 95%: 1,24-1,38)<sup>24</sup>. El riesgo relativo de alcanzar (a las 10 semanas) una respuesta PASI90 en pacientes tratados con infliximab a dicha dosis es de 49,42 (IC 95%: 16,01-152,54)<sup>24</sup>, la diferencia en el riesgo con respecto a placebo, 0,77 (IC 95%: 0,71-0,81)<sup>25</sup> y el número de pacientes que deben tratarse para conseguir una respuesta PASI90, 2 (IC 95%: 1,67-2,31)<sup>24</sup>.

En dos metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo se concluye que la administración de infliximab es la más eficaz de las intervenciones evaluadas para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave<sup>23,25</sup>.

2. *Resultados a las 24-26 semanas.* Al final de la fase controlada con placebo (semana 24) del estudio EXPRESS<sup>92</sup> el 82% de los pacientes tratados con infliximab presentaban una respuesta PASI75, frente al 4% del grupo placebo; de los pacientes que habían alcanzado una res-

puesta PASI75 a la semana 10, el 88,6% había mantenido esta respuesta a la semana 24.

En el estudio publicado por Menter et al<sup>93</sup>, a la semana 26, el 78,0 y el 64,5% de los pacientes tratados de forma continua con 5 mg/kg o 3 mg/kg, respectivamente, alcanzaron una respuesta PASI75; los correspondientes porcentajes de respuesta PASI90 fueron del 56,0 y el 33,3%. En los grupos de pacientes tratados de forma intermitente a partir de la semana 14, las correspondientes tasas de respuesta PASI75 fueron del 57,6% (5 mg/kg) y del 42,0% (3 mg/kg), y para la respuesta PASI90 del 23,6% (5 mg/kg) y del 20,3% (3 mg/kg).

3. *Resultados a largo plazo (50 semanas)*. En el estudio EXPRESS<sup>92</sup> la respuesta PASI75 se mantiene en un 82% a la semana 24 y luego decae paulatinamente, aunque a la semana 50 el 61% de los pacientes que iniciaron el estudio y el 71% de los que recibieron el tratamiento completo según protocolo mantenían una respuesta PASI75, y el porcentaje de pacientes con respuesta PASI90 fue del 45 y el 55%, respectivamente. El 73,6% de los pacientes que habían conseguido una respuesta PASI75 a la semana 10 la mantenían a la semana 50.

En el estudio publicado por Menter et al<sup>93</sup>, a la semana 50, el 54,5 y el 43,8% de los pacientes tratados de forma continua con 5 mg/kg o 3 mg/kg, respectivamente, alcanzaron una respuesta PASI75; los correspondientes porcentajes de respuesta PASI90 fueron del 34,3 y el 25,0%. En los grupos de pacientes tratados de forma intermitente a partir de la semana 14, las correspondientes tasas de respuesta PASI75 fueron del 38,1% (5 mg/kg) y del 25,4% (3 mg/kg) y para la respuesta PASI90 del 10,4% (5 mg/kg) y del 9,5% (3 mg/kg).

En este estudio se demostró que las respuestas fueron superiores en el grupo de tratamiento continuo que en el de tratamiento intermitente a demanda, con independencia de la dosis, y en el grupo de tratamiento continuo la dosis de 5 mg/kg dio mejores resultados que la de 3 mg/kg.

### Consideraciones especiales

1. *Pérdida de respuesta*. Los resultados de los estudios a largo plazo<sup>92,93</sup> indican que se produce una pérdida de respuesta (50 semanas) en aproximadamente un 25% de los pacientes que consiguen una respuesta PASI75 a la semana 10, tras la fase de inducción. Es indudable el interés de identificar a este subgrupo de pacientes que eventualmente presentan una pérdida de respuesta y disponer de estrategias terapéuticas para su «rescate» (acortamiento del intervalo de infusión, aumento de la dosis, adición de metotrexato a dosis bajas<sup>94</sup> para reducir la formación de anticuerpos y/o el aclaramiento de infliximab<sup>95</sup>, o reinducción<sup>96</sup>), dado el efecto negativo de la recaída en pacientes que habían conseguido blanqueamientos muy significativos, en

ocasiones por primera vez desde que iniciaron las manifestaciones clínicas de su psoriasis.

En el transcurso del estudio EXPRESS<sup>92</sup> un 26–29% de los pacientes presentaron niveles indetectables de infliximab antes de la infusión; la pérdida de la respuesta PASI75 (un 25% de los pacientes con determinaciones de concentraciones séricas de infliximab previas a la infusión) se asoció en todos los pacientes con niveles inferiores a 1,0 µg/ml de mediana; también se correlacionó con la presencia de anticuerpos antiinfliximab (presentes en el 61% de los pacientes que perdieron respuesta frente al 19% de los que la mantuvieron).

2. *Tratamiento continuo frente a intermitente (a demanda)*. Los resultados del estudio de Menter et al<sup>93</sup> corroboran la necesidad de plantear el tratamiento con infliximab como continuo y a largo plazo del paciente con psoriasis moderada a grave, con vistas a optimizar su eficacia terapéutica. Existen indicios de que la respuesta a tandas de inducción repetidas o de tratamiento intermitente (cuando se produce una recaída de suficiente intensidad clínica) no es tan buena como la que se consigue con la primera tanda de tres inyecciones, y puede asociarse a una mayor incidencia de reacciones de infusión; en la enfermedad de Crohn el riesgo de desarrollar resistencia al tratamiento o pérdida de eficacia del mismo (y anticuerpos anti-infliximab) se minimiza con el tratamiento mantenido (en comparación con la administración de ciclos)<sup>97</sup>; en pacientes con psoriasis inestable las ventajas del tratamiento de mantenimiento podrían contrarrestar los riesgos de efectos adversos inherentes al mismo.
3. *Tratamiento combinado*. Infliximab se ha utilizado asociado con metotrexato en ensayos clínicos extensos en pacientes con artritis reumatoide; la experiencia publicada en psoriasis es anecdótica, pero se ha asociado con metotrexato, ciclosporina, acitretino e hidroxiurea. Estas asociaciones pueden ser útiles al principio del tratamiento, para no suspender bruscamente un tratamiento previo, cuando la monoterapia con infliximab no sea suficientemente efectiva, con el fin de aumentar la eficacia del tratamiento con infliximab, reduciendo el aclaramiento del fármaco o la formación de anticuerpos contra el mismo, que pueden asociarse con una pérdida de respuesta o con el desarrollo de reacciones infusionales, o bien con la intención de reducir la dosis de infliximab por motivaciones económicas.
4. *Psoriasis ungueal*. En los pacientes que participaron en el estudio EXPRESS y presentaban afectación ungueal, consiguieron un aclaramiento de la misma un 6,9, un 26,2 y un 44,7% a las semanas 10, 24 y 50, respectivamente, en comparación con el 5,1% del grupo placebo a la semana 24<sup>98</sup>.
5. *Artritis psoriásica*. Los pacientes con psoriasis moderada a grave con artritis psoriásica sintomática son especial-



mente apropiados para el tratamiento con infliximab y otros antagonistas del TNF.

En los ensayos clínicos efectuados con infliximab, a las semanas 14-16 consiguieron una respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 el 61, el 39 y el 20% de los pacientes, respectivamente, frente al 11, el 2 y el 1% de los del grupo placebo, si bien no parecen existir diferencias significativas entre los distintos inhibidores del TNF con respecto a su efecto sobre la artritis psoriásica<sup>57</sup>. Infliximab es el único de los anti-TNF disponibles para el que existen datos de eficacia en el tratamiento de la dactilitis<sup>99</sup>.

### Seguridad

Infliximab está contraindicado en pacientes con una historia de hipersensibilidad a infliximab, a otras proteínas murinas o a alguno de los excipientes, pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como sepsis, abscesos e infecciones oportunistas y pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA). Antes de iniciar el tratamiento con infliximab debe excluirse la presencia de enfermedades desmielinizantes y antecedentes de neoplasia. Se debe evaluar la posibilidad de infección en el paciente antes, durante y después del tratamiento con infliximab, teniendo en cuenta que su semivida promedio de eliminación es aproximadamente de 8,5 a 9 días. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva («latente») debe iniciarse quimioprofilaxis antes del inicio del tratamiento con infliximab y de acuerdo a las recomendaciones locales. No se recomienda el tratamiento en mujeres embarazadas (FDA categoría B) ni durante la lactancia.

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con infliximab son cefalea, náuseas, infecciones respiratorias de vías altas y reacciones de infusión<sup>88</sup>; la ocurrencia de estas últimas se ha descrito en un 3,8 a un 27% de los pacientes, aunque en la mayoría de los casos son leves, y está bien protocolizado su tratamiento<sup>100-102</sup>. En el estudio de Menter et al<sup>93</sup> presentaron una o más reacciones de infusión (de intensidad leve a moderada en la mayoría de los casos) un 9,6% de los pacientes tratados con 3 mg/kg, un 11,5% de los tratados con 5 mg/kg y un 5,8% de los tratados con placebo; los correspondientes porcentajes referidos al total de infusiones efectuadas fueron el 3,4, el 5,3 y el 2,2%. En el ensayo clínico EXPRESS<sup>92</sup>, la tasa de reacciones de infusión graves (que requirieron la retirada del tratamiento) fue de un 1% en los pacientes tratados con infliximab y seguidos durante un total de 50 semanas.

En el mismo estudio se describió una elevación significativa de las enzimas hepáticas en un 9% de los pacientes tratados con infliximab, que obligó a suspender el tratamiento en el 3% y obliga a monitorizar este parámetro analítico<sup>92</sup>.

En pacientes tratados con infliximab y otros agentes anti-TNF se ha descrito el empeoramiento de una insufi-

ciencia cardíaca preexistente, por lo que debe emplearse con precaución en estos pacientes y está contraindicado su uso en los que padecen insuficiencia cardíaca incapacitante (grados III/IV de la NYHA).

Otro motivo de preocupación es el riesgo de infecciones oportunistas, incluyendo sepsis y en especial reactivación de la tuberculosis. Aunque el mecanismo de acción de infliximab sobre la formación de granulomas podría justificar la mayor incidencia de infecciones en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales con respecto a otros anti-TNF<sup>103</sup>, la instauración y el correcto cumplimiento de las técnicas de cribaje de tuberculosis latente (anamnesis, Mantoux con *booster*, radiografía de tórax) y la administración de quimioprofilaxis con isoniazida ha contribuido a la disminución de la incidencia de tuberculosis en un medio de alta prevalencia como España<sup>104,105</sup>.

Debe evitarse la administración de infliximab a pacientes con úlceras en extremidades o evidencia de infección activa, y ante cualquier proceso febril o infeccioso intercurrente durante el tratamiento es importante extremar el índice de sospecha e instaurar antibioterapia precoz para evitar el desarrollo de neumonías, sepsis y otras complicaciones infecciosas. El tratamiento con infliximab y otros agentes anti-TNF está en principio contraindicado en pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con hepatitis C o B activa; aunque a criterio médico dicho tratamiento puede considerarse en pacientes con infección por el VIH o hepatitis C adecuadamente tratada, se han descrito reactivaciones en sujetos con hepatitis B crónica tratados con infliximab<sup>106</sup>.

En un porcentaje significativo de pacientes (el 56% en una cohorte de pacientes con enfermedad de Crohn tratados durante un año<sup>107</sup>) se ha descrito la formación de anticuerpos antinucleares, que en un pequeño número de casos puede asociarse al desarrollo de un cuadro semejante a lupus eritematoso inducido por fármacos y otras enfermedades autoinmunes. Se ha comunicado de forma extraordinaria el desarrollo de enfermedad desmielinizante, por lo que debe investigarse cualquier síntoma sugestivo, y está contraindicada la administración de agentes anti-TNF en pacientes con antecedentes de esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes; los pacientes con antecedentes familiares de enfermedad desmielinizante presentan un riesgo aumentado de desarrollarla eventualmente, por lo que no son buenos candidatos a este tratamiento.

La posible asociación del tratamiento con antagonistas del TNF y el desarrollo de neoplasias es objeto de controversia; en los primeros estudios se detectó un aumento en el riesgo de desarrollo de linfoma en pacientes con artritis reumatoide tratados con infliximab y otros agentes anti-TNF; la artritis reumatoide por sí sola aumenta el riesgo de linfoma y los estudios recientes no permiten afirmar un

riesgo diferencial con respecto a otros anti-TNF<sup>108</sup>; existen algunas comunicaciones de linfoma T hepatoesplénico en pacientes jóvenes con enfermedad de Crohn tratados con infliximab asociado a azatioprina o mercaptopurina, que también se han descrito los tratados únicamente con estos inmunosupresores, pero que se han incluido en la ficha técnica.

En un metanálisis de neoplasias en ensayos clínicos de adalimumab o infliximab controlados con placebo en pacientes con artritis reumatoide, se detectó una *odds ratio* de 3,3 (IC 95 %: 1,2-9,1), dependiente de la dosis<sup>109</sup>, mientras que en un estudio sueco en el que se comparaban pacientes con artritis reumatoide con la población normal se detectó un aumento en la incidencia estandarizada de neoplasias cutáneas no melanocíticas de 3,3 (IC 95 %: 1,1-7,8) entre uno y dos años después del inicio del tratamiento<sup>110</sup>, aunque no se detectaron diferencias en cuanto al riesgo de desarrollo de otras neoplasias. No se dispone de estudios similares en pacientes con psoriasis.

### Consideraciones de manejo clínico

Infliximab está indicado en el tratamiento de inducción y mantenimiento de la psoriasis moderada a grave, siendo el fármaco con la mayor tasa de respuesta antes de las 12 semanas (PASI75 en el 76-80% de los pacientes a las 12 semanas, PASI90 en el 45-57% a las 10 semanas).

Por la rapidez con la que se inicia el efecto clínico (respuesta PASI50 en unas dos semanas), constituye una excelente alternativa cuando se desea conseguir un control rápido de la enfermedad (por ejemplo, en brotes inflamatorios graves). El tratamiento continuo es preferible al intermitente (mayor eficacia y posiblemente menor riesgo de reacciones de infusión y pérdida de respuesta en caso de re-tratamientos), por lo que la administración de infliximab debe plantearse como tratamiento a largo plazo, especialmente adecuado para pacientes con actividad continua de la enfermedad.

En un porcentaje significativo de pacientes se produce una pérdida de respuesta a largo plazo, que puede evitarse en algunos casos aumentando la frecuencia de administración (por ejemplo, de 8 a 6 semanas) o la dosis, asociando metotrexato u otros tratamientos sistémicos<sup>94</sup> o repitiendo la inducción<sup>96</sup>.

Al dosificarse de acuerdo con el peso no se observa una menor respuesta en los pacientes obesos.

Al igual que otros agentes inhibidores del TNF, está especialmente indicado en pacientes con artritis psoriásica.

El principal efecto adverso de infliximab son las reacciones de infusión, habitualmente agudas y de intensidad leve a moderada, cuyo tratamiento está estandarizado y pueden prevenirse disminuyendo el ritmo de infusión, administrando premedicación y dosis bajas de metotrexato<sup>102</sup>.

### Coste

El coste del fármaco para un paciente promedio de 75 kg de peso tratado durante 24 semanas con infliximab es de 10.726 € (PVL [www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com)).

En la tabla 7 podemos encontrar un resumen tabular y recomendaciones para infliximab.

### Adalimumab

Adalimumab (Humira®, Abbott) es el primer anticuerpo IgG1 anti-TNF de naturaleza totalmente humana, producido en células CHO genéticamente modificadas. El mecanismo de acción y las propiedades de unión de adalimumab son similares a las de infliximab; cada molécula de adalimumab se puede unir hasta a dos trímeros de TNF, y un solo trímero de TNF puede unirse hasta a tres moléculas de adalimumab. La biodisponibilidad estimada de adalimumab tras una dosis única de 40 mg por vía subcutánea es del 64%, y la semivida aproximada es de dos semanas (rango, 10-20 días)<sup>60,61</sup>. Metotrexato reduce el aclaramiento de adalimumab tras dosis única o múltiple en un 29 y un 44%, respectivamente<sup>111</sup>.

Adalimumab está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide (asociado o no a metotrexato), artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y «psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que no hayan respondido, que tengan contraindicaciones o que sean intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporinas, metotrexato o PUVA»<sup>112</sup>.

Adalimumab se presenta en forma de solución inyectable en pluma precargada (40 mg); cada envase contiene dos. La dosis recomendada de adalimumab para pacientes adultos con psoriasis moderada a grave es inicialmente de 80 mg en la semana 0 seguida de 40 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial. La administración se lleva a cabo por el propio paciente. La continuación de la terapia tras 16 semanas debe reconsiderarse cuidadosamente en sujetos que no hayan respondido en este período de tiempo.

### Eficacia

La eficacia y seguridad de adalimumab han sido estudiadas en dos ensayos clínicos fase III pivotaes publicados recientemente<sup>113,114</sup>. En ambos estudios la variable principal de eficacia se definió como el porcentaje de pacientes que alcanzaron respuesta PASI75 a las 16 semanas de tratamiento.

1. *A corto plazo (16 semanas)*. El primero de estos estudios (REVEAL)<sup>113</sup> evaluó 1.212 pacientes a lo largo de tres períodos de tratamiento con el objetivo de determinar la

**Tabla 7.** Resumen tabular y recomendaciones para infliximab

1. Indicación (EMA): tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que presentan intolerancia a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA
2. Fecha de aprobación: EMA 04/10/2005, FDA 26/09/2006
3. Dosis: tratamiento de inducción con 5 mg/kg a las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas; pueden ajustarse la dosis y el intervalo de infusión según criterio clínico
4. Inicio de efecto clínico esperable en 1-2 semanas; resulta el tratamiento biológico de elección (salvo contraindicaciones) cuando se requiera un control rápido de la enfermedad
5. Eficacia a corto plazo: el 76-80% de pacientes alcanzan respuesta PASI75 a las 10 semanas (nivel de evidencia 1); el 45-57% de pacientes alcanzan respuesta PASI90 a las 10 semanas (nivel de evidencia 1)
6. Eficacia a medio plazo: el 78-82% de pacientes alcanzan respuesta PASI75 a las 24-26 semanas (nivel de evidencia 1); el 56-58% de pacientes alcanzan respuesta PASI90 a las 24-26 semanas (nivel de evidencia 1)
7. Eficacia a largo plazo (50 semanas): el 54-61% de pacientes mantienen respuesta PASI75 a las 50 semanas (nivel de evidencia 1); el 34-45% de pacientes mantienen respuesta PASI90 a las 50 semanas (nivel de evidencia 1)
8. Contraindicaciones: hipersensibilidad a infliximab, tuberculosis activa, sepsis u otras infecciones graves, inmunodeficiencia, antecedentes de neoplasia, insuficiencia cardíaca grado III/IV de la NYHA y enfermedades desmielinizantes. No administrar vacunas de agentes vivos
9. Reacciones adversas: reacciones de infusión (más frecuentes en pacientes que han desarrollado anticuerpos antiinfliximab); su incidencia puede reducirse con la administración concomitante de metotrexato 5-10 mg/semana. Raros casos de infecciones graves (por ejemplo, tuberculosis); se han descrito elevación de transaminasas, cuadros semejantes al lupus, citopenia, enfermedad desmielinizante y exacerbación o desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva
10. Monitorización basal: analítica estándar, Mantoux con inyección de recuerdo, serología de hepatitis y VIH
11. Monitorización durante el tratamiento: control clínico periódico; analítica según criterio facultativo
12. Categoría de la FDA con respecto al embarazo: B
13. Otras consideraciones y recomendaciones: <p>La administración del fármaco debe efectuarse en medio hospitalario, con especial atención al riesgo de reacciones de infusión; están bien protocolizados el diagnóstico, tratamiento y prevención de dichas reacciones de infusión, que no son necesariamente motivo de retirada del tratamiento</p> <p>Mejora la artritis psoriásica e impide la progresión radiológica de las lesiones articulares</p> <p>Debe evaluarse la respuesta al infliximab a las 12 semanas y sustituirlo por otro agente si no se consigue una mejoría superior al 50% del PASI basal</p> <p>En general, es preferible plantear el tratamiento como continuo a largo plazo desde el principio; el tratamiento intermitente se asocia con una menor respuesta y una mayor incidencia de reacciones de infusión</p> <p>Se presenta pérdida de respuesta en un 25% de los pacientes al cabo de un año de tratamiento. Según criterio clínico puede ajustarse en estos casos la dosis o frecuencia de administración y/o añadir metotrexato a dosis bajas (5-10 mg/semana)</p> <p>En pacientes con artropatía y en retratamientos puede ser recomendable asociar metotrexato a dosis bajas (7,5-10 mg/semana)</p> <p>Es especialmente importante realizar el cribaje de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con bloqueantes del TNF, incluyendo antecedentes de tuberculosis, contactos recientes con pacientes con tuberculosis, PPD y <i>booster</i> 1-2 semanas después en caso de PPD negativa<sup>105</sup>, especialmente en pacientes de más de 60 años o sometidos a tratamiento previo con ciclosporina, metotrexato, corticoides orales u otro inmunosupresor. Si se diagnostica tuberculosis latente, debe efectuarse quimioprofilaxis según las recomendaciones locales, iniciándola 1 mes antes del inicio del tratamiento con etanercept. Puede repetirse la PPD (si resulta negativa) de forma periódica (anual) y en caso de sospecha de exposición a tuberculosis<sup>119</sup></p> <p>Debe prevenirse al paciente ante el riesgo de sufrir una mayor predisposición a infecciones, instaurando pruebas diagnósticas y tratamiento precoz. En caso de infección grave (o intervención quirúrgica mayor con riesgo de infección) debe suspenderse temporalmente el tratamiento con infliximab</p>

EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; NYHA: New York Heart Association; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PPD: prueba de la tuberculina; PUVA: psoralenos + radiación ultravioleta A; TNF: factor de necrosis tumoral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

eficacia a corto (16 semanas) y largo plazo (33 semanas) (períodos A y B) e investigar la pérdida de respuesta adecuada tras la interrupción del tratamiento en com-

paración con el tratamiento continuo (período C). Los resultados a la semana 16 mostraron una tasa de eficacia (PASI75) del 71% (578 de 814) en los pacientes trata-

dos con adalimumab frente a un 7% (26 de 398) de los tratados con placebo. Los porcentajes correspondientes a las respuestas PASI90 y PASI100 (blanqueamiento) fueron del 45 y el 20% en el grupo tratado con adalimumab y del 2 y el 1% en el grupo placebo, respectivamente.

El estudio CHAMPION<sup>114</sup> es el primer ensayo clínico en el que se compara un tratamiento biológico con uno sistémico clásico en pacientes con psoriasis. Los 271 pacientes incluidos fueron asignados de forma aleatoria para recibir adalimumab, metotrexato (a una dosis inicial de 7,5 mg con posibilidad de escalar hasta 25 mg según tolerancia y necesidad) o placebo. Al cabo de 16 semanas el 79,6% de los pacientes tratados con adalimumab alcanzaron una respuesta PASI75, en comparación con el 35,5% del grupo tratado con metotrexato y el 18,9% del grupo que recibió placebo. La respuesta a adalimumab fue rápida, con un porcentaje medio de mejoría del PASI del 57% observado ya en la semana 4 que alcanza valores del 81% en la semana 16. Los porcentajes correspondientes a las respuestas PASI90 y PASI100 (blanqueamiento) fueron del 51,3 y el 16,7% en el grupo tratado con adalimumab y del 11,3 y el 1,3% en el de placebo, respectivamente.

Sólo existe un metanálisis<sup>25</sup> en el que se hayan incluido los datos de un ensayo clínico con adalimumab en psoriasis<sup>113</sup>. La diferencia en el riesgo de alcanzar una respuesta PASI75 con respecto a placebo es de 0,64 (IC 95%: 0,61-0,68)<sup>25</sup>, y el número de pacientes que deben tratarse (NNT) para conseguir una respuesta PASI75, dos (IC 95%: 1,47-1,64 [calculado a partir de los datos de Schmitt J<sup>25</sup>]). Según este metanálisis, adalimumab fue significativamente más eficaz que el resto de biológicos (excepto infliximab) y que ciclosporina<sup>25</sup>.

Las características de estos estudios se resumen en la tabla 8.

2. *Resultados a 24 semanas.* Los porcentajes de pacientes que obtuvieron una respuesta PASI75 y PASI90 a las 24 semanas del estudio REVEAL, que incluyen una

fase de extensión de tratamiento abierta a partir de la semana 16, fueron del 70 y el 49%, respectivamente<sup>113</sup>.

3. *A largo plazo.* El mantenimiento de la respuesta clínica obtenida con adalimumab es el objetivo de varios estudios abiertos de extensión en los que se han incluido todos los pacientes participantes en los estudios de fase II<sup>115</sup> y fase III. Los datos publicados hasta el momento indican que la respuesta a adalimumab se mantiene hasta las 120 semanas en los pacientes en tratamiento continuo<sup>116</sup> con tasas de respuesta PASI75 en el 77,6% de los pacientes (n = 92); el 53,1 y el 28,6% de los pacientes alcanzaron respuestas PASI90 y PASI100, respectivamente, a las 120 semanas de tratamiento. Recientemente han sido presentados los datos de eficacia y seguridad a largo plazo de los pacientes incluidos en el estudio REVEAL que han recibido tratamiento continuo con adalimumab durante 18 meses<sup>117</sup>. De los 233 pacientes incluidos en este estudio abierto, 228 (98%) completaron los 18 meses de tratamiento alcanzando tasas de eficacia PASI 75 del 87%. El 63 y el 34% de los pacientes obtuvieron respuestas PASI90 y PASI100, respectivamente.

### Consideraciones especiales

1. *Pérdida de respuesta.* Todos los pacientes del estudio REVEAL que mantuvieron una respuesta  $\geq$  PASI75 en la semana 33 y que fueron asignados a la rama de adalimumab en el período A fueron de nuevo aleatorizados en el período C para recibir adalimumab (tratamiento continuo) o placebo (interrupción del tratamiento) durante 19 semanas más. En la semana 52 (final del período C), el 28% de los pacientes con respuesta PASI75 que fueron asignados a placebo experimentaron una pérdida de respuesta adecuada (definida como una mejoría  $<$  50% de la respuesta de PASI respecto a la situación basal con un aumento de al menos 6 puntos de la puntuación PASI respecto a la semana 33) entre las semanas 33 y 52, mientras que sólo el 5% de los pacientes

**Tabla 8.** Resumen de los principales ensayos clínicos efectuados con adalimumab y controlados con placebo (resultados a las 16 semanas)

Referencia	Características basales				PASI75 pacientes (%)	
	Fármaco		Placebo		Fármaco	Placebo
	N (% varones)	PASI: media $\pm$ desviación estándar	N (% varones)	PASI: media $\pm$ desviación estándar		
Menter et al 2008 <sup>113</sup>	814 (67,9%)	19,0 $\pm$ 7,1	398 (64,6%)	18,8 $\pm$ 7,1	578 (71,0%)	26 (6,5%)
Saurat et al 2008 <sup>114</sup>	108 (64,8%)	20,2 $\pm$ 7,5	53 (66,0%)	19,2 $\pm$ 6,9	86 (79,6%)	10 (18,9%)

PASI: Psoriasis Area and Severity Index.

tratados de manera continua con adalimumab experimentaron pérdida de respuesta adecuada ( $p < 0,001$ )<sup>113</sup>. En los pacientes con psoriasis se han identificado anticuerpos anti-adalimumab en 77/920 (8,4%) de los sujetos tratados con adalimumab en monoterapia. Debido a que los análisis de inmunogenicidad son específicos de cada producto, no es posible comparar las tasas de anticuerpos entre los distintos biológicos. La formación de anticuerpos anti-adalimumab se asocia con una disminución de la eficacia. En el estudio REVEAL presentaron pérdida de respuesta adecuada 3 (43%) de 7 pacientes con anticuerpos anti-adalimumab, en comparación con 65 (28%) de 233 sin anticuerpos<sup>113</sup>. No parece existir ninguna correlación entre la presencia de anticuerpos anti-adalimumab y la existencia de efectos adversos.

2. *Retratamiento*. Al final del período C del estudio REVEAL<sup>113</sup>, los pacientes pudieron continuar (o volver a recibir) tratamiento con adalimumab 40 mg cada 2 semanas durante 6 meses más; con independencia de que fueran asignados a recibir tratamiento o placebo (interrupción del tratamiento) durante el período C, sólo un 55% de los pacientes que perdieron una respuesta adecuada en este período alcanzaron una respuesta PASI75 con 6 meses de tratamiento adicional o retratamiento, mientras que en los que mantuvieron una respuesta adecuada, 5 de cada 6 alcanzaron una respuesta PASI75 (con independencia de que interrumpieran o no el tratamiento<sup>118</sup>).
3. *Obesidad*. No existen datos publicados que permitan llegar a conclusiones válidas con respecto a una posible respuesta diferencial de los pacientes obesos en referencia al tratamiento con adalimumab.
4. *Artritis psoriásica*. Adalimumab también está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con antirreumáticos modificadores de la enfermedad haya sido insuficiente. Los pacientes con psoriasis moderada a grave con artritis psoriásica sintomática son especialmente apropiados para el tratamiento con adalimumab y otros antagonistas del TNF.

En los ensayos clínicos efectuados con adalimumab el 58% de los pacientes tratados con el fármaco activo consiguieron una respuesta ACR20 a la semana 12, frente al 14% en el grupo placebo, y la respuesta se mantuvo a la semana 24 y hasta la semana 48 en el correspondiente estudio de extensión; en cualquier caso, los resultados de un metanálisis recientemente publicado<sup>57</sup> indican que no parecen existir diferencias significativas entre los diferentes inhibidores del TNF con respecto a su efecto sobre la artritis psoriásica.

## Seguridad

Adalimumab está contraindicado en pacientes con una historia de hipersensibilidad al principio activo, o a alguno

de los excipientes, con tuberculosis u otras infecciones graves como sepsis, abscesos e infecciones oportunistas, y en aquellos con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA). Antes de iniciar el tratamiento con adalimumab debe excluirse la presencia de enfermedades desmielinizantes y antecedentes de neoplasia. Se debe evaluar la posibilidad de infección en el paciente antes, durante y después del tratamiento con adalimumab, teniendo en cuenta que la media de la semivida de eliminación de adalimumab es aproximadamente 10-20 días. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva («latente») debe iniciarse quimioprofilaxis antes del inicio del tratamiento con adalimumab, y de acuerdo a las recomendaciones locales. No se recomienda el tratamiento en mujeres embarazadas (FDA categoría B) ni durante la lactancia.

El perfil de seguridad de adalimumab es similar al de los demás antagonistas del TNF. En los ensayos clínicos controlados pivotaes, el 14% de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o tumefacción) frente al 8% de los que recibieron placebo o comparador activo<sup>110</sup>. En los ensayos clínicos se detectó un aumento del riesgo de sufrir infecciones graves en pacientes tratados con adalimumab y los informes registrados en los estudios postautorización lo confirman. Son de especial importancia infecciones tales como neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han descrito casos de tuberculosis e infecciones masivas oportunistas tras el tratamiento con adalimumab. La mayoría de los casos de tuberculosis fueron extrapulmonares (diseminadas) y tuvieron lugar durante los primeros 8 meses después del inicio del tratamiento, lo que puede interpretarse como reactivación de infección latente.

En cuanto a la reactivación de hepatitis B, se han descrito casos en pacientes portadores crónicos del virus tratados con anti-TNF incluyendo adalimumab, con un desenlace fatal en algunos. Al igual que con el resto de inhibidores del TNF, se debe evaluar la evidencia de una posible infección previa con el virus de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes que sufran una reactivación del virus de la hepatitis B se debe interrumpir el tratamiento con adalimumab e iniciar una terapia antiviral efectiva con el tratamiento de soporte adecuado.

En los ensayos clínicos controlados con antagonistas del TNF se describieron más casos de neoplasias, incluyendo linfomas, en los pacientes con artritis reumatoide tratados con anti-TNF en comparación con el grupo control; la artritis reumatoide por sí sola aumenta el riesgo de linfoma y los estudios recientes no permiten afirmar un riesgo diferencial con respecto a otros anti-TNF<sup>108</sup>. En los ensayos clínicos efectuados con adalimumab por diversas indicaciones, la incidencia de cáncer de piel no melanocítico fue de 8,8 por 1.000 pacientes/año entre los tratados con ada-

limumab y 2,6 por 1.000 pacientes/año entre los controles<sup>112</sup>. Es por ello que todos los pacientes, y en especial aquellos que han recibido tratamiento con inmunosupresores o pacientes psoriásicos que han sido tratados con PUVA, deben ser examinados para detectar la presencia de cáncer de piel no melanocítico antes y durante el tratamiento con adalimumab<sup>112</sup>.

## Coste

El coste del fármaco para un paciente promedio de 75 kg de peso tratado durante 24 semanas con adalimumab es de 7.486 € (PVL [www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com)).

En la tabla 9 podemos encontrar un resumen tabular y recomendaciones para adalimumab.

**Tabla 9.** Resumen tabular y recomendaciones para adalimumab

1. Indicación (EMA): tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que presentan intolerancia a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA
2. Fecha de aprobación: EMA 19/12/2007, FDA 18/01/2008
3. Dosis: 80 mg por vía subcutánea la primera semana, 40 mg la segunda semana y posteriormente 40 mg cada 2 semanas
4. Inicio de efecto clínico esperable en 2-4 semanas
5. Eficacia a corto plazo: el 71-80% de pacientes alcanzan respuesta PASI75 a las 16 semanas (nivel de evidencia 1); el 45-51% de pacientes alcanzan respuesta PASI90 a las 16 semanas (nivel de evidencia 1)
6. Eficacia a medio plazo: el 70% de pacientes alcanzan respuesta PASI75 a las 24 semanas (nivel de evidencia 2); el 49% de pacientes alcanzan respuesta PASI90 a las 24 semanas (nivel de evidencia 2)
7. Eficacia a largo plazo (18 meses): el 87% de pacientes mantienen respuesta PASI75 a los 18 meses (nivel de evidencia 2); el 63% de pacientes mantienen respuesta PASI90 a los 18 meses (nivel de evidencia 2)
8. Contraindicaciones: hipersensibilidad a adalimumab, tuberculosis activa, sepsis u otras infecciones graves, inmunodeficiencia, antecedentes de neoplasia, insuficiencia cardíaca grado III/IV de la NYHA y enfermedades desmielinizantes. No administrar vacunas de agentes vivos
9. Reacciones adversas: reacciones en el lugar de la inyección, moderadamente dolorosas. Raros casos de infecciones graves (por ejemplo, tuberculosis); cuadros semejantes al lupus, citopenia, enfermedad desmielinizante y exacerbación o desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva
10. Monitorización basal: analítica estándar, Mantoux con inyección de recuerdo, serología de hepatitis y VIH
11. Monitorización durante el tratamiento: control clínico periódico; analítica según criterio facultativo
12. Categoría de la FDA con respecto al embarazo: B
13. Otras consideraciones y recomendaciones: Mejora la artritis psoriásica e impide la progresión radiológica de las lesiones articulares  Debe evaluarse la respuesta al adalimumab a las 16 semanas y sustituirlo por otro agente si no se consigue una mejoría superior al 50% del PASI basal  En general, es preferible plantear el tratamiento como continuo a largo plazo desde el principio; el tratamiento intermitente se asocia con pérdida de respuesta en un 28% de los pacientes  Se presenta pérdida de respuesta en un 5% de los pacientes al cabo de un año de tratamiento. En los pacientes con pérdida de respuesta, la continuación del tratamiento o el retratamiento durante 6 meses consigue una respuesta PASI75 en sólo un 55% de los casos  Es especialmente importante realizar el cribado de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con bloqueantes del TNF, incluyendo antecedentes de tuberculosis, contactos recientes con pacientes con tuberculosis, PPD e inyección de recuerdo 1-2 semanas después en caso de PPD negativa <sup>105</sup> , especialmente en pacientes de más de 60 años o sometidos a tratamiento previo con ciclosporina, metotrexato, corticoides orales u otro inmunosupresor. Si se diagnostica tuberculosis latente, debe efectuarse quimioprofilaxis según las recomendaciones locales, iniciándola un mes antes del inicio del tratamiento con adalimumab. Puede repetirse la PPD (si resulta negativa) de forma periódica (anual) <sup>119</sup> y en caso de sospecha de exposición a tuberculosis  Debe prevenirse al paciente ante el riesgo de sufrir una mayor predisposición a infecciones, instaurando pruebas diagnósticas y tratamiento precoz. En caso de infección grave (o intervención quirúrgica mayor con riesgo de infección) debe suspenderse temporalmente el tratamiento con adalimumab

EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *Food and Drug Administration*; NYHA: *New York Heart Association*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PPD: prueba de la tuberculina; PUVA: psoralenos + radiación ultravioleta A; TNF: factor de necrosis tumoral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

**Tabla 10.** Principales parámetros de eficacia y seguridad de los tratamientos biológicos para la psoriasis moderada a grave

	<i>Efalizumab</i> <sup>29-34</sup>	<i>Etanercept</i> <sup>63,64</sup>	<i>Etanercept</i> <sup>64,65</sup>	<i>Etanercept</i> <sup>66</sup>	<i>Infliximab</i> <sup>91-93</sup>	<i>Adalimumab</i> <sup>113,114</sup>
Semivida de eliminación aproximada	6 días	4 días			9 días	15 días
Dosis	0,7 mg/kg SC 1ª dosis, 1 mg/kg semanal	25 mg SC 2 veces por semana 24 semanas	50 mg SC 2 veces por semana 12 semanas, (luego 25 mg 2 veces por semana hasta 24 semanas)	50 mg SC 1 vez por semana 24 semanas	5 mg/kg IV inducción semanas 0,2,6 y luego cada 8 semanas	80 mg SC 1ª dosis, 40 mg a la semana, luego 40 mg cada 2 semanas
Inicio de efecto clínico habitualmente en:	4-8 semanas	4-8 semanas	4-8 semanas	4-8 semanas	1-2 semanas	2-4 semanas
Eficacia PASI75 a 10-16 semanas*	22-39% 12 semanas	30-34% 12 semanas	49% 12 semanas	38% 12 semanas	76-80% 10 semanas	71-80% 16 semanas
Eficacia PASI75 a 24-26 semanas	44%	44-56% 24 semanas	54% 24 semanas	71% 24 semanas	82% 24 semanas 76% 26 semanas	70% 24 semanas
Eficacia PASI90 a 10-16 semanas	Sin datos	11-12% 12 semanas	21-22% 12 semanas	14% 12 semanas	57% 10 semanas	45-51% 16 semanas
Eficacia PASI90 a 24-26 semanas	Sin datos	20-21% 24 semanas	Sin datos	42% 24 semanas	58% 24 semanas 56% 26 semanas	49% 24 semanas
Duración de la remisión, (mediana) <sup>120</sup>	84 días	70-90 días		Sin datos	140 días tras la inducción	Sin datos
Tratamiento a largo plazo	Se mantiene la respuesta	Se mantiene la respuesta; estudios con dosis diferentes (50 mg/semana, 50 mg 2 veces por semana)		Sin datos	54-61% PASI75 34-45% PASI90 a las 50 semanas	87% PASI75 63% PASI90 a los 18 meses
Efectos adversos más frecuentes	Cuadro pseudogripal, leucocitosis, linfocitosis	Reacciones en el lugar de la inyección			Reacciones de infusión	Reacciones en el lugar de la inyección
Principales riesgos**	Exacerbación o rebote de la psoriasis, trombopenia, infecciones	Tuberculosis y otras infecciones			Tuberculosis y otras infecciones	Tuberculosis y otras infecciones

Fuente: citas bibliográficas 18-25, 29-34,63-66,91-93,113 y114.

\*Tasas de eficacia absolutas del grupo tratamiento; las tasas de eficacia diferencial (con respecto a placebo) a corto plazo pueden calcularse a partir de los datos de las tablas individuales para cada producto.

\*\*Recientemente se han propuesto unas directrices de monitorización y vacunaciones para los pacientes con psoriasis en tratamiento con biológicos<sup>119</sup>: en estos pacientes están contraindicadas las vacunas con gérmenes vivos o atenuados (es decir, varicela/zóster o fiebre amarilla en adultos).

IV: por vía intravenosa; SC: por vía subcutánea; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*.

### Consideraciones de manejo clínico

Adalimumab está indicado en el tratamiento de inducción y mantenimiento de la psoriasis moderada a grave, con una tasa de respuesta PASI75 del 68-77% y PASI90 del 37-48% a 12 semanas; los porcentajes correspondientes a las 16 semanas son 71-80% y 45-51%, respectivamente<sup>113,114</sup>.

Por la rapidez con la que se inicia el efecto clínico (respuesta PASI50 en unas 2 a 4 semanas), constituye una excelente alternativa cuando se desea conseguir un control rápido de la enfermedad. No se dispone de datos acerca de tratamiento intermitente o retratamiento, aunque se sabe que un 28% de los pacientes pierden una respuesta ade-

cuada en el transcurso de las 19 semanas siguientes a la retirada del fármaco.

Por consiguiente, adalimumab debe plantearse habitualmente como tratamiento continuo de la psoriasis, un 28% de los pacientes pierden una respuesta adecuada al interrumpir el tratamiento. Aunque en general la respuesta al tratamiento se mantiene a largo plazo, en un pequeño porcentaje de pacientes (5%) sometidos a tratamiento continuo durante un año se produce una pérdida de respuesta; se desconoce el posible efecto de un aumento en la frecuencia de administración o el tratamiento combinado con metotrexato u otros tratamientos sistémicos.

En los pacientes que presentan una pérdida de la respuesta adecuada al tratamiento con adalimumab, sólo un 55% alcanzan una respuesta PASI75 a los 6 meses de tratamiento adicional o de retratamiento tras la interrupción del mismo.

Se desconoce el posible efecto diferencial de la obesidad en la respuesta de los pacientes al tratamiento.

Al igual que otros agentes inhibidores del TNF, está especialmente indicado en pacientes con artritis psoriásica.

## Selección del tratamiento

En la tabla 10 se resumen los principales parámetros de eficacia y seguridad para los diversos agentes biológicos disponibles para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave. En cualquier caso, ninguno de los que se han discutido en estas directrices se debe considerar como de primera elección en función únicamente de las tasas de respuesta publicadas en los ensayos clínicos. La decisión para elegir un agente biológico debe ser individualizada, teniendo en cuenta características tales como la edad, el sexo, el peso del paciente, las comorbilidades asociadas, la presencia de artritis y las características de la psoriasis en el momento de la prescripción y desde el punto de vista histórico, planteando el tratamiento de forma intermitente o continuado a largo plazo según sea intermitente o continua la actividad y dependencia previas del tratamiento sistémico de la enfermedad.

## Nota final

Las presentes directrices no representan una revisión exhaustiva de la bibliografía y fichas técnicas de los fármacos en ella incluidos; se ha centrado la discusión en los aspectos prácticos del tratamiento y la selección del agente. Se recomienda que el prescriptor lea atentamente las instrucciones de la ficha técnica de cada producto y las compare con las recomendaciones de las directrices, por lo que respecta a las dosis, contraindicaciones y posibles interacciones. Los autores agradecerán la colaboración de los lectores

en la detección de posibles inexactitudes y en la actualización de las directrices conforme vaya estando disponible información adicional.

## Conflicto de intereses

Los autores 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 y Schering-Plough.

## Bibliografía

- Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001; 15:20-3.
- Puig-Sanz L. La psoriasis, ¿una enfermedad sistémica? *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:396-402.
- Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Rebusin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(3 Pt 1): 401-7.
- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:ii14-7.
- Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:573.
- Gisondi P, Girolomoni G, Sampogna F, Tabolli S, Abeni D. Prevalence of psoriatic arthritis and joint complaints in a large population of Italian patients hospitalised for psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2005;15:279-83.
- Gottlieb AB, Mease PJ, Mark Jackson J, Eisen D, Amy Xia H, Asare C, et al. Clinical characteristics of psoriatic arthritis and psoriasis in dermatologists' offices. *J Dermatolog Treat*. 2006;17:279-87.
- García-Diez A, Ferrándiz C, Vanaclocha F, Lizán L, Badia X, Sellers G. What characterizes the severity of psoriasis? results from an epidemiological study of over 3,300 patients in the iberian region. *Dermatology*. 2008;216: 137-51.
- Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 2005;210:194-9.
- Finlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol*. 2005;152:861-7.
- Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE, et al.; National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol*. 2007;143:239-42.
- Griffiths CEM, Clark CM, Chalmers RJG, Li Wan Po A, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess*. 2000;4:1-125.
- Sterry W, Barker J, Boehncke W-H, Bos JD, Chimenti S, Christophers E, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol*. 2004;151 Suppl 69:3-17.
- Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, et al. German evidence-based guidelines for



- the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res.* 2007;299:111-38.
15. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, et al; EUROPSO Patient Survey Group. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol.* 2006;155:729-36.
  16. Nijsten T, Rolstad T, Feldman SR, Stern RS. Members of the National Psoriasis Foundation: more extensive disease and better informed about treatment options. *Arch Dermatol.* 2005;141:19-26.
  17. Richards HL, Fortune DG, O'Sullivan TM, Main CJ, Griffiths CE. Patients with psoriasis and their compliance with medication. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:581-3.
  18. Langley RG, Ho V, Lynde C, Papp KA, Poulin Y, Shear N, et al. Recommendations for incorporating biologicals into management of moderate to severe plaque psoriasis: individualized patient approaches. *J Cutan Med Surg.* 2006; 9 Suppl 1:18-25.
  19. 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;153:486-97.
  20. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:826-50.
  21. Nast A, Kopp IB, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, et al; Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5 Suppl 3:1-119.
  22. Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Vergel YB, et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2006;10:1-233, i-iv.
  23. Reich K, Sinclair R, Roberts G, Griffiths CE, Tabberer M, Barker J. Comparative effects of biological therapies on the severity of skin symptoms and health-related quality of life in patients with plaque-type psoriasis: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1237-54.
  24. Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, Jacobe H, Menter A. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2008;159:274-85.
  25. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2008;159:513-26.
  26. Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Hernanz JM, et al. Documento de consenso sobre evaluación y tratamiento de la psoriasis moderada/grave del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr.* En prensa 2009.
  27. Schön MP. Efalizumab in the treatment of psoriasis: mode of action, clinical indications, efficacy, and safety. *Clin Dermatol.* 2008;26:509-14.
  28. Kragballe K, Bischof D, Papp K. 10 years of safety experience with efalizumab in psoriasis. Poster 3655, 21st World Congress of Dermatology, Buenos Aires, Argentina, September 30-October 5, 2007.
  29. Lebwohl M, Tyring SK, Hamilton TK, Toth D, Glazer S, Tawfik NH, et al.; Efalizumab Study Group. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349:2004-13.
  30. Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, Walicke PA, Dummer W, Li N, et al.; Efalizumab Study Group. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:3073-80.
  31. Menter A, Gordon K, Carey W, Hamilton T, Glazer S, Caro I, et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005;141:31-8.
  32. Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, Menter A, Feldman SR, Caro I, et al; Efalizumab Study Group. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(3 Pt 1):425-33.
  33. Papp KA, Bressinck R, Fretzin S, Goffe B, Kempers S, Gordon KB, et al; Efalizumab Study Group. Safety of efalizumab in adults with chronic moderate to severe plaque psoriasis: a phase IIIb, randomized, controlled trial. *Int J Dermatol.* 2006;45:605-14.
  34. Dubertret L, Sterry W, Bos JD, Chimenti S, Shumack S, Larsen CG, et al.; CLEAR Multinational Study Group. Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva) (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;155:170-8127.
  35. Sterry W, Stingl G, Langley RG, Zacharie H, Lahfa M, Giannetti A, et al; CLEAR Multinational Study Group. Clinical Experience Acquired with Raptiva (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from extended treatment in an international, Phase III, placebo-controlled trial. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;4: 947-56.
  36. Gottlieb AB, Gordon KB, Lebwohl MG, Caro I, Walicke PA, Li N, et al; Efalizumab Study Group. Extended efalizumab therapy sustains efficacy without increasing toxicity in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2004;3:614-24.
  37. Gottlieb A, Hamilton T, Caro I, Kwon P, Compton P, Leonardi C. Long-term continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Updated results from an ongoing trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:S154-63.
  38. Leonardi C, Menter A, Hamilton T, Caro I, Xing B, Gottlieb AB. Efalizumab: results of a 3-year continuous dosing study for the long-term control of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158:1107-16.
  39. Selenko-Gebauer N, Karlhofer F, Stingl G. Efalizumab in routine use: a clinical experience *Br J Dermatol.* 2007; 156 Suppl 2:1-6.
  40. Clark L, Lebwohl M. The effect of weight on the efficacy of biologic therapy in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:443-6.
  41. Varma R, Cafardi JA, Cantrell W, Elmetts C. Safety and efficacy of subcutaneously administered efalizumab in adults

- with moderate-to-severe hand and foot psoriasis: an open-label study. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9:105-9.
42. Colsmán A, Carrascosa JM, Ferrándiz C, Simón JC. Successful treatment of recalcitrant palmoplantar psoriasis with efalizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:1131-4.
  43. Ficha técnica de efalizumab. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/H-542-PI-es.pdf>
  44. Leonardi CL, Toth D, Cather JC, Langley RG, Werther W, Compton P, et al. A review of malignancies observed during efalizumab (Raptiva) clinical trials for plaque psoriasis. *Dermatology.* 2006;213:204-14.
  45. Langley RGB, Carey WP, Rafal ES, Tyring SK, Caro I, Wang X, et al. Incidence of infection during efalizumab therapy for psoriasis: analysis of the clinical trial experience. *Clin Ther.* 2005; 27:1317-28.
  46. Papp KA, Bressinck R, Fretzin S, Goffe B, Kempers S, Gordon KB, et al. Safety of efalizumab in adults with chronic moderate to severe plaque psoriasis: a phase IIIb, randomized, controlled trial. *Int J Dermatol.* 2006;45:605-14.
  47. [http://www.fda.gov/MedWatch/safety/2008/Raptiva\\_PL.pdf](http://www.fda.gov/MedWatch/safety/2008/Raptiva_PL.pdf)
  48. Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S, Nacional Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:209-17.
  49. Carrascosa JM. Estrategias para optimizar el tratamiento con efalizumab. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99 Supl 1: 37-50.
  50. Carrascosa J, Soria X, Ferrándiz C. Effective management of a psoriatic flare with narrowband UVB phototherapy during efalizumab therapy without discontinuing treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:828-9.
  51. Ferrándiz C, Carrascosa JM. Managing moderate-to-severe psoriasis with efalizumab: experience at a single Spanish institute. *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 2:24-9.
  52. Papp KA, Millar B, Gordon KH, Caro I, Kwon P, Compton PG, et al. Efalizumab retreatment in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:S164-70.
  53. Carey W, Glazer S, Gottlieb AB, Lebwohl M, Leonardi C, Menter A, et al. Relapse, rebound, and psoriasis adverse events: an advisory group report. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:S171-81.
  54. Papp KA, Ho V, Langley R, Lynde Ch, Poulin Y, Shear N, et al. Strategies for optimizing treatment with efalizumab in moderate to severe psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2006; Suppl 1:26-32.
  55. Viguier M, Rchette P, Aubin F, Beylot-Barry M, Lahfa M, Bedane C, et al. Onset of psoriatic arthritis in patients treated with efalizumab for moderate to severe psoriasis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1796-802.
  56. Papp KA, Caro I, Leung HM, Garovoy M, Mease PJ. Efalizumab for the treatment of psoriatic arthritis. *J Cutan Med Surg.* 2007;11:57-66.
  57. Saad AA, Symmons DP, Noyce PR, Ashcroft DM. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 2008;35:883-90.
  58. Goiriz R, Daudén E, Pérez-Gala S, Guhl G, García-Díez A. Flare and change of psoriasis morphology during the course of treatment with tumour necrosis factor blockers. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:176-9.
  59. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schönlebe J, Köstler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9:1-14.
  60. Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:159-67.
  61. Mössner R, Schön MP, Reich K. Tumor necrosis factor antagonists in the therapy of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2008;26:486-502.
  62. Ficha técnica de Enbrel. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Enbrel/H-262-PI-es.pdf>
  63. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003;139:1627-32.
  64. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349:2014-22.
  65. Papp KA, Tyring S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakamishi AM, et al; Etanercept Psoriasis Study Group. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005;152:1304-12.
  66. van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol.* 2008; 159:1177-85.
  67. Moore A, Gordon KB, Kang S, Gottlieb A, Freundlich B, Xia HA, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:598-603.
  68. Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, Elewski BE, Wang A, Jahreis A, et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatolog Treat.* 2006;17:9-17.
  69. Gordon K, Korman N, Frankel E. Efficacy of Etanercept in an integrated multistudy database of patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:S101-11.
  70. Tyring 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. Elewski B, Leonardi C, Gottlieb A, Strober B, van de Kerkhof P, Ortonne JP, et al. Sustained long-term clinical efficacy and safety for up to 2.5 years of etanercept in patients with psoriasis. P2908. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54 3 Suppl:AB225.
  72. Ortonne JP, Griffiths CEM, Strohal R, Estojak C, Robertson D, Motta C. Efficacy and safety of continuous versus intermittent etanercept in patients with moderate to severe psoriasis over 54 weeks: improved efficacy demonstrated in the CRYSTEL Study. 5th EADV Spring Symposium. Istanbul, 22-25 May, 2008.

73. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356:385-90.
74. Mease P. Psoriatic arthritis: the role of TNF inhibition and the effect of its inhibition with Etanercept. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 6 Suppl 28:S116-21.
75. Mease P, Kivitz A, Burch F, Siegel E, Cohen S, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2264-72.
76. Mease P, Kivitz A, Burch F, Siegel E, Cohen S, Ory P, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with Etanercept. *J Rheumatol*. 2006;33:712-21.
77. 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.
78. Zachariae C, Mørk NJ, Reunala T, Lorentzen H, Falk E, Karvonen SL, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol*. 2008;88:495-501.
79. Driessen RJ, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159:460-3.
80. Kircik L, Bagel J, Korman N, Menter A, Elmetts CA, Koo J, et al; Unite Study Group. Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:245-53.
81. Gottlieb AB, Leonardi CL, Goffe BS. Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: A summary of safety, based on an integrated multistudy database. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:S92-100.
82. Datos del fabricante. Wyeth Pharma.
83. Naldi L, Addis A, Chimenti S, Giannetti A, Picardo M, Tomino C, et al. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Evidence from the Psocare Project. *Dermatology*. 2008;217:365-73.
84. Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:341-4.
85. Saraceno R, Schipani C, Mazzotta A, Esposito M, Di Renzo L, De Lorenzo A, et al. Effect of anti-tumor necrosis factor-alpha therapies on body mass index in patients with psoriasis. *Pharmacol Res*. 2008;57:290-5.
86. Sieper J, Van Den Brande J. Diverse effects of infliximab and etanercept on T lymphocytes. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34 5 Suppl 1:23-7.
87. Kruger-Krasagakis S, Galanopoulos VK, Giannikaki L, Stefanidou M, Tosca AD. Programmed cell death of keratinocytes in infliximab-treated plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2006;154:460-6.
88. Ficha técnica de infliximab. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Remicade/H-240-PI-es.pdf>.
89. 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;357:1842-7.
90. 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;48:829-35.
91. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, 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.
92. 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;366:1367-74.
93. 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;56:31.e1-15.
94. Reich K, Griffiths C, Barker J, Chimenti S, Daudén E, Giannetti A, et al. Recommendations for the long-term treatment of psoriasis with infliximab: a dermatology expert group consensus. *Dermatology*. 2008;217:268-75.
95. Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46:645-60.
96. Cassano N, Puglisi Guerra A, Malara C, Loconsole F, Galluccio A, Pezza M, et al. Re-induction as a possible alternative modality of dose escalation of infliximab: a prospective evaluation in a small series of psoriatic patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20:647-50.
97. Rutgeerts P, van Assche G, Vermeire S. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease - seven years on. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:451-63.
98. Rich P, Griffiths CE, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, et al. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:224-31.
99. Helliwell PS. Therapies for dactylitis in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2006;33:1439-41.
100. Cheifetz A, Mayer L. Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *Mt Sinai J Med*. 2005;72:250-6.
101. Lecluse LL, Piskin G, Mekkes JR, Bos JD, de Rie MA. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. *Br J Dermatol*. 2008; 159:527-36.
102. Puig L, Sáez E, Lozano MJ, Bordas X, Carrascosa JM, Gallardo F, et al. Reacciones a la infusión de infliximab en pacientes dermatológicos. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100: 103-12.
103. Ehlers S. Tumor necrosis factor and its blockade in granulomatous infections: differential modes of action of infliximab and etanercept? *Clin Infect Dis*. 2005;41 Suppl 3: S199-203.
104. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al; BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1766-72.
105. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Ángel Descalzo M; Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete preven-

- tion of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57:756-61.
106. Carroll MB, Bond MI. Use of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. *Semin Arthritis Rheum.* 2008; 38:208-17.
  107. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, Van Steen K, Esters N, et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology.* 2003;125:32-9.
  108. Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, Fored M, Backlin C, et al. Anti-TNF therapy in RA and risk of malignant lymphomas. Relative risks and time-trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2008 May 8. doi:10.1136/ard.2007.085852.
  109. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295:2275-85.
  110. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1421-6.
  111. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34 5 Suppl 1:12-8.
  112. Ficha técnica de Humira. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/H-481-PI-es.pdf>.
  113. Menter A, Tying SK, Gordon KB, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:106-15.
  114. Saurat J-H, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne J-P, et al. Efficacy and safety results from the comparative study of adalimumab (HUMIRA) versus methotrexate versus placebo in psoriasis patients (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158:558-66.
  115. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in moderate to severe psoriasis patients: double-blind, randomized clinical trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:598-606.
  116. Papp K, Leonardi C, Gordon K, Okun M. Efficacy and safety of adalimumab in a 120-week, open-label extension study in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56 2 Suppl:AB193.
  117. Gordon K, Tying S, Gu Y, Okun M. P2654. Psoriasis patients treated continuously with adalimumab: Efficacy and safety results from months 12 to 18. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58 2 Suppl 2:AB129.
  118. Papp K, Parish LC, Gu Y, Goldblum O, Okun M. Efficacy outcomes for patients with psoriasis who interrupt adalimumab therapy. Poster FP1384. 17th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Paris, 17-20 September 2008.
  119. Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, Gladman D, Gordon KB, Hsu S, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:94-105.
  120. Langley RG, Gordon KB. Duration of remission of biologic agents for chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2007; 6:1205-12.

## Anexo

El 19 de febrero de 2009, estando el manuscrito en prensa, la *European Medicines Agency* (EMA) recomendó la suspensión de la autorización comercial de Raptiva® por razones de seguridad que incluyen el riesgo de aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes tratados con este fármaco.

Asimismo, ha suspendido la comercialización de efalizumab, al considerar que su beneficio terapéutico ya no compensa el riesgo de su administración.

Por otra parte, en la ficha técnica de etanercept se ha incluido la posibilidad de tratamiento continuado y el tratamiento en pacientes pediátricos (a partir de 8 años) a la dosis de 0,8 mg/kg.

[<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/raptiva/raptiva.htm>].