

Terapia biológica y psoriasis

Reyes Gamo y José L. López-Estebaranz

Servicio de Dermatología. Hospital Fundación de Alorcón. Madrid. España.

Resumen.—La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, frecuente y persistente, con un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes. Los tratamientos sistémicos convencionales para la psoriasis no son fármacos seguros y eficaces a largo plazo. El hallazgo de fenómenos inmunológicos mediados por linfocitos T en la patogenia de la psoriasis ha orientado la investigación a la búsqueda, por medio de tecnología recombinante del ADN, de nuevos fármacos que bloqueen pasos específicos de la formación de placas de psoriasis. Los tratamientos biológicos actúan inhibiendo la activación y maduración de las células presentadoras de antígeno, inhibiendo la activación y proliferación de los linfocitos T, desviando la respuesta inmune del tipo 1 al 2, reduciendo el número de linfocitos T de memoria activados y bloqueando la acción de las citocinas. En este artículo se revisan los tratamientos biológicos más empleados en la psoriasis.

Palabras clave: psoriasis, alefacept, efalizumab, etanercept, infliximab, terapia biológica.

BIOLOGIC THERAPY AND PSORIASIS

Abstract.—Psoriasis is a common, persistent, inflammatory skin disorder that can have a major effect on patient quality of life. Conventional psoriasis treatment fail to meet the clinical needs for a safe and remittive therapy.

The implication of an immunological lymphocyte T phenomena in the pathogenesis of psoriasis has led to research for new treatment options over the past few years. With advances in molecular research and technology, several biological therapies may be employed in the treatment of psoriasis. Biological treatments are designed to modulate key steps in the pathogenesis of psoriasis. They act by: inhibition of activation of antigen-presenting cells, inhibition of activation and proliferation of lymphocytes, immune deviation (from a T1 immune response to a T2 immune response) and reduction of pathogenic T cells and blocking the activity of inflammatory cytokines. Different biological treatments are discussed in this article.

Key words: psoriasis, alefacept, efalizumab, etanercept, infliximab, biologic therapy.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, de origen inmunitario, mediada por linfocitos T, que afecta al 2 % de la población mundial¹. Se acompaña de artropatía psoriásica entre el 5 y el 36 % de los pacientes, que es una artritis inflamatoria que afecta a las articulaciones y estructuras periarticulares y reduce la capacidad funcional de los pacientes. La psoriasis tiene un impacto físico y emocional en la calidad de vida de los pacientes similar a otras enfermedades como la depresión, la diabetes mellitus, la artritis reumatoide, la hipertensión, la insuficiencia cardiaca congestiva o el cáncer^{2,3}.

El 25 % de los pacientes con psoriasis presentan una psoriasis moderada o grave y requieren fototerapia y/o tratamiento sistémico⁴.

Los tratamientos sistémicos clásicos disponibles para la enfermedad moderada o grave están asociados a potenciales efectos secundarios graves, sobre todo en tratamientos prolongados. La terapia rotatoria, combinada y secuencial se emplea para disminuir el riesgo asociado a estos medicamentos. La fototerapia incluye

radiación ultravioleta B (UVB) de banda estrecha y psoraleno asociado a radiación UVA (PUVA). Los tratamientos sistémicos utilizados hasta ahora en la psoriasis son ciclosporina, acitetrina y metotrexato. Los ésteres del ácido fumárico se utilizan con cierta frecuencia en Alemania, y, en algunos países de Europa, se emplean ocasionalmente la hidroxiurea y la sulfasalazina en el tratamiento de la psoriasis moderada o grave⁴.

Estos tratamientos pueden clasificarse en supresivos o remisivos según su mecanismo de acción y la evolución clínica de las lesiones al suspenderlos. La mayoría de los tratamientos convencionales, incluidos la ciclosporina, el metotrexato o la acitetrina son supresivos y las lesiones suelen reaparecer entre el mes y los 2,5 meses después de haber suspendido el fármaco. Los tratamientos remisivos como el PUVA proporcionan respuestas que duran hasta un año tras haber interrumpido el tratamiento.

Aunque la etiología y patogenia de la psoriasis no son del todo conocidas, existen evidencias que indican que es una enfermedad autoinmune mediada por linfocitos T. Los linfocitos implicados en la psoriasis son de tipo 1, y son las citocinas de tipo 1 liberadas por ellos las principales responsables de los cambios vasculares y epidérmicos presentes en las placas de psoriasis. Los linfocitos T presentes en las placas de psoriasis son en su mayoría células T CD45RO+ de memoria. En la epidermis predominan los linfocitos T CD8+ y en la dermis los linfocitos T CD4+^{5,6}.

Correspondencia:

Reyes Gamo. Servicio de Dermatología Hospital Fundación Alorcón. Avda. Budapest, s/n. 28922 Alorcón. Madrid. España. reyesgamo@vodafone.es, rgamo@hfalcorcon.es

Recibido el 10 de octubre de 2005.

Aceptado el 21 de diciembre de 2005.

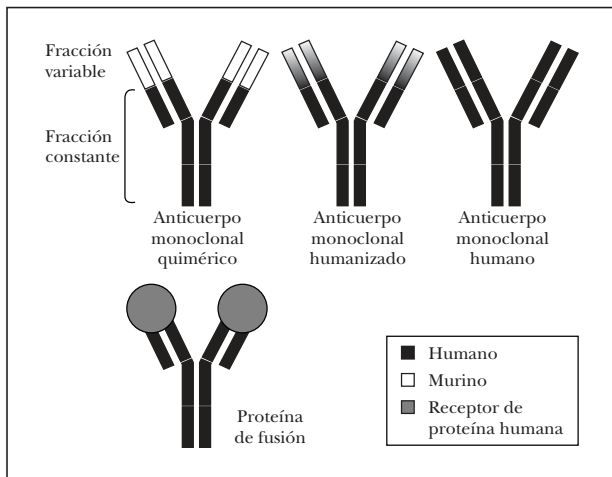


Fig. 1.—Tratamientos biológicos.

Desde hace pocos años es posible el tratamiento de la psoriasis con moléculas generadas por biología molecular mediante tecnología de ADN recombinante. Los tratamientos biológicos en la psoriasis van dirigidos contra citocinas o proteínas de superficie de los linfocitos ya que bloquean pasos específicos de la patogénesis de la psoriasis. Las moléculas generadas por biología molecular para el tratamiento de enfermedades de origen inmunitario se pueden clasificar en anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión y citocinas. Los anticuerpos monoclonales son anticuerpos que se unen a proteínas localizadas en la superficie celular. Pueden ser quiméricos, humanizados y humanos. Los humanos son 100 % de origen humano; los quiméricos están constituidos por una fracción constante de origen humano (Fc) y una fracción variable (Fab) de origen mu-

rino, y los anticuerpos humanizados presentan una fracción constante de origen humano y una fracción variable mixta (humana y murina). Las proteínas de fusión son moléculas que están constituidas por la unión de secciones de diferentes proteínas. Las proteínas de fusión empleadas en la psoriasis están formadas por un receptor de una proteína humana unida a la fracción constante de una inmunoglobulina (fig. 1). Para constatar su origen reciben diferentes nombres que acaban en *ximab* si son anticuerpos quiméricos, *zumab* si son anticuerpos humanizados, *umab* si son anticuerpos humanos o *cept* si son proteínas de fusión.

Los tratamientos biológicos son moléculas que actúan inhibiendo de forma selectiva la activación y maduración de las células presentadoras de antígeno, la activación y proliferación de los linfocitos T, su migración a la piel y su función efectora o reactivación y secreción de citocinas, evitando una inmunosupresión global.

En la última década se han realizado numerosos ensayos clínicos de fase I-III con tratamientos biológicos para la psoriasis. Los índices más utilizados para analizar la respuesta al tratamiento son el PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), el índice de calidad de vida dermatológico (DLQI: *Dermatology Life Quality Index*) y la evaluación del PGA (*Physician's Global Assessment*). El PASI oscila entre 0 y 72 y evalúa el porcentaje de superficie afectada, la descamación, el eritema y la infiltración. El objetivo principal de los estudios es conocer el porcentaje de pacientes que alcanzan por lo menos el 75 % de mejoría en su PASI (PASI-75).

Existen más de 40 moléculas en estudio para el tratamiento de la psoriasis, pero los tratamientos biológicos más empleados en la psoriasis en la actualidad son alefacept, efalizumab, etanercept e infliximab. Aunque pertenecen todos a un mismo grupo, se diferencian en su mecanismo de acción, vía de administración, eficacia, seguridad y tolerancia.

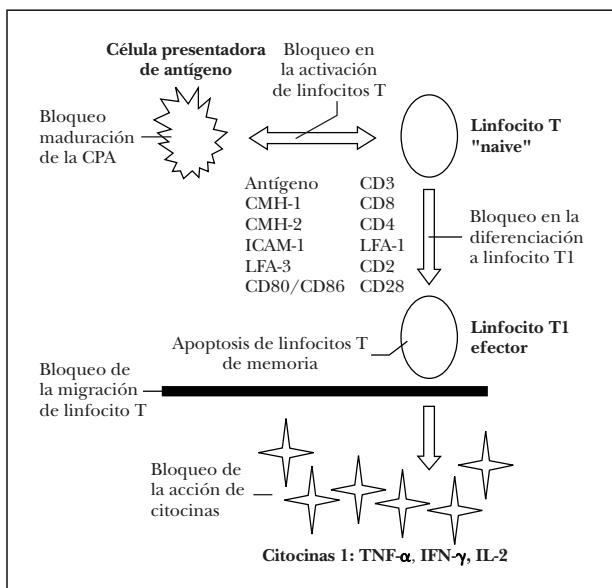


Fig. 2.—Tratamientos biológicos: mecanismos de acción.

ETIOPATOGENIA DE LA PSORIASIS

La psoriasis es un proceso mediado por los linfocitos T. Se cree que las células presentadoras de antígeno, como células de Langerhans, macrófagos y células dendríticas, detectan un antígeno de psoriasis, aún no identificado. Estas células se activan, maduran y se dirigen por los vasos linfáticos aferentes a los ganglios de drenaje regional, donde un linfocito T *naive* (virgen o no sensibilizado) interactúa con ellas y reconoce al antígeno unido al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y se activa para transformarse en un linfocito efector. Estos linfocitos T (la mayoría de memoria) entran en la circulación y atraviesan el endotelio para migrar a la piel, donde se reencuentran con el antígeno y la célula presentadora de antígeno, lo que condiciona la reactivación de los linfocitos y la secreción de citocinas (fig. 2).

Maduración de la célula presentadora de antígeno

El antígeno o los antígenos de psoriasis entran en contacto con la célula presentadora de antígeno que migra desde la piel por los vasos linfáticos aferentes a los ganglios linfáticos regionales. Durante la migración tiene lugar el procesamiento antigénico y la activación y la maduración de la célula presentadora de antígeno. El antígeno es procesado de modo que el CMH de la célula presentadora de antígeno muestra fragmentos del antígeno en su superficie. La célula presentadora de antígeno, en su maduración, va expresando en mayor número moléculas que van a intervenir en la posterior activación del linfocito T como CD40, B7 y moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1).

Activación y proliferación de linfocitos T

En general los linfocitos T necesitan dos señales para activarse: una primera señal o presentación inicial y posteriormente otras señales de coestimulación. La célula presentadora de antígeno presenta al antígeno (unido al CMH) al receptor de células T (TCR). Para que esta unión sea posible es necesaria la unión del antígeno de función linfocitaria 1 (LFA-1) presente en el linfocito con la ICAM-1 de la célula presentadora de antígeno. La primera señal está entonces constituida por el reconocimiento del antígeno por el TCR del linfocito T y por la unión LFA-1/ICAM-1. Cuando el antígeno va unido al CMH-I, la presentación se realiza a linfocitos T CD8+; cuando va unida al CMH-II es presentado a células CD4+.

La unión de LFA-1 con ICAM-1 también interviene en los pasos restantes (segunda señal) necesarios para la completa activación del linfocito. En la segunda señal participan parejas de moléculas de superficie celular situadas en la célula presentadora de antígeno y el linfocito T como LFA-3/CD2, CD40/CD40L y B7/CD28⁷. La familia de moléculas B7 está constituida por la B7-1 (CD80) y la B7-2 (CD86). Tras la activación de las células T, se produce la diferenciación y expansión clonal de linfocitos T efectores de memoria CD45RO+. Inicialmente, la estimulación es favorecida por la interleucina 12 (IL-12) secretada por la célula presentadora de antígeno y a continuación por las propias citocinas tipo 1 sintetizadas por el linfocito (fig. 3).

Diferenciación a linfocito T tipo 1

Los linfocitos efectores en la psoriasis son de tipo 1, y se producen linfocitos T *helper* (CD4+) tipo 1 y linfocitos T citotóxicos tipo 1 (CD8+). Los linfocitos tipo 1 liberan IL-2, interferón γ (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α). La diferenciación a linfocito T tipo 1 se ve favorecida por citocinas como la IL-2 producida por los linfocitos y la IL-12 e IL-23, que

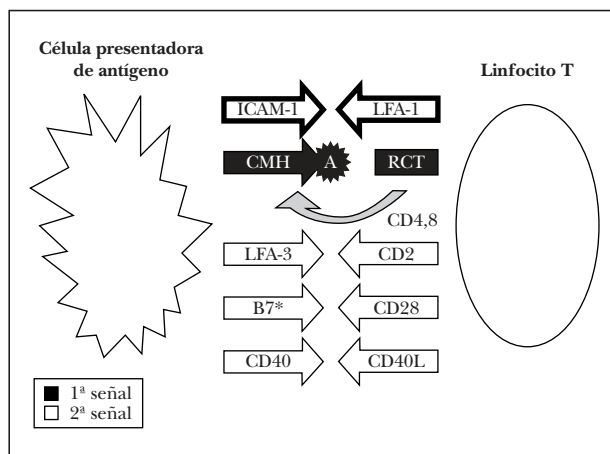


Fig. 3.—Activación del linfocito T. ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1; LFA-1: antígeno de función linfocitaria 1; CMH: complejo mayor de histocompatibilidad; RCT: receptor de linfocito T; LFA-3: antígeno de función linfocitaria 3; B7-1 (CD80); B7-2 (CD86),

son producidas por las células presentadoras de antígeno activadas^{6,8}.

Migración del linfocito T

Los linfocitos, una vez activados, migran a la piel⁷ por medio de la circulación periférica. La inflamación induce la síntesis, en el endotelio, de proteínas de superficie, como las selectinas P y E, ICAM-1 y moléculas de adhesión vascular 1 (VCAM-1) que favorecen el paso del linfocito de la circulación periférica a la dermis y la epidermis⁹.

Las selectinas P y E del endotelio de las vénulas cutáneas poscapilares interactúan con el antígeno asociado a linfocito cutáneo y son responsables del enlentecimiento y el rodamiento lento del linfocito T. A continuación, y mediada por diversas citocinas, se produce la unión de las integrinas de los linfocitos T, LFA-1 (antígeno asociado a función linfocitaria) y VLA-4 (*very late antigen-4*) con el ICAM-1 y VCAM-1 presentes en el endotelio, que produce la parada y aplanamiento de los linfocitos que después atraviesan el vaso sanguíneo (fig. 4).

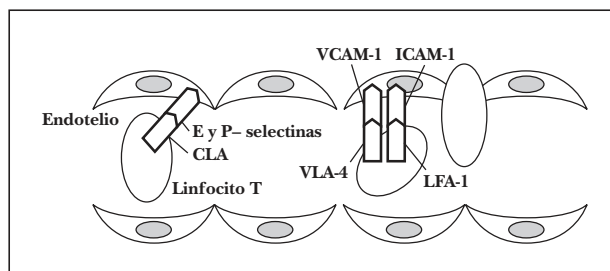


Fig. 4.—Migración del linfocito T. CLA: antígeno asociado a linfocito cutáneo; VCAM-1: molécula de adhesión de célula vascular 1; ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1; VLA-4: *very late antigen-4*; LFA-1: antígeno asociado a función linfocitaria 1.

Una vez en la piel, la mayoría de los linfocitos T CD4+ se dirigen a la dermis, mientras que los linfocitos CD8+ se dirigen a la epidermis. La mayoría de estas células T son de memoria (CD45RO+).

Reactivación de linfocitos y secreción de citocinas

En la piel, los linfocitos T de memoria entran en contacto de nuevo con la célula presentadora de antígeno y su antígeno, lo que provoca la reactivación del linfocito con la consiguiente secreción de citocinas como TNF- α , IFN- γ e IL-2. Las citocinas, junto con interacciones de los linfocitos intraepiteliales, estimulan la proliferación de queratinocitos y la angiogénesis. Así mismo, las citocinas estimulan los linfocitos T citotóxicos, que producen un daño subletal en los queratinocitos, que a su vez estimula la cascada inflamatoria¹⁰.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

Los nuevos tratamientos actúan bloqueando uno o varios de los pasos en la formación de las placas de psoriasis¹¹⁻¹⁵ (tabla 1).

Inhibición de la maduración de la célula presentadora de antígeno

Las células presentadoras de antígeno tienen que madurar para poder activar a los linfocitos T.

TABLA 1. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

1. Inhibición de la maduración de la célula presentadora de antígeno
2. Inhibición de la activación de linfocitos T
– Alefacept
– CTLA-4
– Efalizumab
– IDEC-114
– Splizumab
3. Inhibición de la proliferación de linfocitos T
– Daclizumab
– Basiliximab
4. Desviación inmune
– Interleucina 4
– Interleucina 11
– Interleucina 10
5. Reducción selectiva de células T
– Alefacept
6. Inhibición de la migración de linfocitos T
– Efalizumab
7. Inhibición de las citocinas
– Adalimumab
– Etanercept
– Infliximab
– Onercept

Inhibición de la activación de los linfocitos T

En la transformación del linfocito T *naive* intervienen tanto el antígeno unido al CMH como pares de moléculas localizadas en la superficie de la célula presentadora de antígeno y el linfocito. Algunos tratamientos actúan bloqueando la unión de las moléculas de superficie de las células presentadoras de antígeno con sus ligandos en los linfocitos T.

Alefacept (Amevive®)

Es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular de LFA-3 unido a la fracción constante (Fc) de una inmunoglobulina (Ig) G1. Se une con el CD2 de los linfocitos T de memoria impidiendo su activación y provocando su apoptosis.

CTLA4Ig

Es una proteína de fusión constituida por la zona extracelular de CD152 y una IgG1. Se une a B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) impidiendo la unión B7/CD28, presentes en la célula presentadora de antígeno y el linfocito T, respectivamente.

Efalizumab (Raptiva®)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-CD11a que es un componente del LFA de los linfocitos.

IDEC-114

Es un anticuerpo monoclonal con la fracción constante de origen humano y la fracción variable de primate anti-B7-1 (CD80). Impide la unión B7/CD28, presentes en la célula presentadora de antígeno y el linfocito T, respectivamente.

Splizumab (Medi-507)

Es un anticuerpo humanizado anti-CD2. Impide la interacción del LFA-3 de las células presentadoras de antígeno con el CD2 presente en los linfocitos.

Inhibición de la proliferación de linfocitos T

Basiliximab (Simulect®)

Es un anticuerpo quimérico anti-CD25 que es la subunidad α del receptor de IL-2. Inhibe la expansión clonal de linfocitos T activados.

Daclizumab (Zenapax®)

Es un anticuerpo humanizado anti-CD25 (Tac). CD25 es la subunidad α del receptor IL-2. Al bloquear

este receptor se inhibe la expansión clonal de linfocitos T activados.

Desviación inmunológica

Los linfocitos T de las placas de psoriasis son de tipo 1 y producen citocinas de tipo 1 como IL-2, TNF- α e IFN- γ . Los linfocitos de tipo 2 producen otras citocinas como IL-4, IL-10 e IL-11, que reducen la activación de los linfocitos T 1. Por ello, el empleo de citocinas de tipo 2 desvía la respuesta inmunitaria del tipo 1 al 2 y así la administración de las citocinas de tipo 2 inhibe la producción apropiada de citocinas de tipo 1.

IL-4 (RhuIL-4)

Es una citocina recombinante de tipo 2.

IL-10 (Ilodecakin®)

Es una citocina recombinante de tipo 2.

IL-11 (Oprelvekin®)

Es una citocina recombinante de tipo 2.

Reducción selectiva de células T patogénicas

Algunos tratamientos producen la apoptosis selectiva de células T CD45RO+ de memoria. Este bloqueo produce, además, remisiones prolongadas porque los linfocitos T, sobre todo los epidérmicos, necesitan tiempo para repoblar la piel.

Alefacept (Amevive®)

Proteína de fusión formada por el dominio extracelular de LFA-3 unido a la Fc de una IgG1. Se une con el CD2 de los linfocitos T de memoria impidiendo su activación y provocando su apoptosis.

Inhibición de la migración de linfocitos T

Otros tratamientos bloquean la migración de los linfocitos T activados a la piel. Los linfocitos T activados en los ganglios linfáticos presentan un antígeno asociado a la función linfocitaria que se une al marcador de adhesión intercelular (ICAM-1) de las células endoteliales que facilita el paso de los linfocitos T a la piel.

Efalizumab (Raptiva®)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-CD11a.

Inhibición de las citocinas

Muchos de los cambios fenotípicos y patológicos de la psoriasis están relacionados con las citocinas se-

cretadas por células T, células dendríticas, monocitos y queratinocitos locales. Las citocinas son responsables de los cambios queratinocíticos, de la angiogénesis y de incrementar la respuesta inmunitaria ya activada.

Algunos tratamientos actúan neutralizando las citocinas.

Adalimumab (Humira®)

Es un anticuerpo monoclonal humano anti-TNF.

Etanercept (Enbrel®)

Es una proteína de fusión constituida por dos receptores solubles (p75) del TNF.

Infliximab (Remicade®)

Es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-TNF- α que se une tanto a la forma soluble como transmembrana.

Onercept

Es una proteína de fusión constituida por el receptor (p55) del TNF.

ALEFACEPT (AMEVIVE®)

Molécula

El alefacept es una proteína de fusión. Está formada por el dominio extracelular del LFA-3 unido a la región constante de la IgG1.

Mecanismo de acción

Actúa impidiendo la activación de los linfocitos T de memoria y produciendo su apoptosis.

El dominio extracelular del LFA-3 del alefacept se une al CD2 del linfocito bloqueando la interacción LFA-3 presente en las células presentadoras de antígeno con el CD2 de los linfocitos. Además, la fracción constante de la IgG1 se une a macrófagos y células *natural killer* (NK) induciendo la apoptosis de los linfocitos T. Las células T de memoria activadas (CD4+/CD45RO+ y CD8+/CD45RO+) son las que producen más CD2, por lo que el alefacept produce una disminución selectiva de estas células. Las células T *naive*, las células NK y los linfocitos B tienen baja expresión de CD2, por lo que se ven poco afectadas por alefacept. El alefacept, por tanto, produce una reducción selectiva apoptótica de linfocitos T de memoria¹⁶.

Posología y forma de administración

Puede administrarse por vía intravenosa en forma de infusión rápida (30 s) o por vía intramuscular. Las

dosis empleadas son de 7,5 mg por vía intravenosa y de 15 mg por vía intramuscular semanalmente durante un periodo de 12 semanas.

Controles

Se recomienda monitorizar semanalmente el número de linfocitos CD4+ durante el tratamiento. Si el número de linfocitos es inferior a 250 debe interrumpirse la administración de alefacept de forma temporal y, si esa cifra se mantiene más de un mes, hay que suspender el tratamiento definitivamente^{17,18}.

Eficacia

Los datos obtenidos en diferentes estudios sobre alefacept en el tratamiento de la psoriasis avalan su eficacia. Un estudio¹⁹ multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego, que incluía 229 pacientes a los que se les administró por vía intravenosa y semanalmente 0,025, 0,075 o 0,150 mg/kg de peso de alefacept o placebo, demostró a las 14 semanas (dos después de haber finalizado el tratamiento) un porcentaje de mejoría del PASI del 38, 53 y 53 % para los pacientes que habían recibido respectivamente 0,025, 0,075 o 0,150 mg/kg de peso de alefacept frente a una mejoría del 21 % en el grupo placebo.

Otro estudio²⁰, que incluyó a 507 pacientes que recibieron durante 12 semanas tratamiento semanal intramuscular con 10 o 15 mg de alefacept o placebo, señaló a las 14 semanas, el 21 % de los pacientes en tratamiento con 15 mg de alefacept semanal alcanzaron un porcentaje de mejoría en su PASI \geq 75 (PASI-75) frente al 5 % del grupo placebo. De aquellos pacientes que habían obtenido un PASI-75, el 71 % mantuvo un porcentaje de mejoría igual o superior a 50 % durante 12 semanas de seguimiento. Tras finalizar el tratamiento, se comprobó que la remisión duraba una media de 10 meses, con una duración máxima en algún paciente de hasta 18 meses²¹. No se describieron casos de rebote al suspender el tratamiento.

Otro estudio²² incluyó a 553 pacientes que recibieron dos ciclos de tratamiento espaciados por 12 semanas sin tratamiento. En las primeras 12 semanas podían recibir o placebo o alefacept 7,5 mg semanales en bolo intravenoso y, después de un periodo de descanso de 12 semanas, los que habían recibido inicialmente placebo se trataron con alefacept y los que habían recibido alefacept podían recibir de nuevo alefacept en la misma dosis o placebo. Entre los datos obtenidos, se observó que a las 14 semanas de iniciar el primer tratamiento, el 14 % de los pacientes en tratamiento con alefacept habían obtenido una mejoría del 75 % o más de su PASI inicial frente al 4 % del grupo que había recibido placebo. En aquellos pacientes que recibieron tratamiento con alefacept 7,5 mg en bolo semanal durante 12 semanas en dos ocasiones espaciadas por 12 semanas, se obtuvo, al fi-

nal del tratamiento, un PASI-75 en el 40 % de ellos y un PASI-50 en el 71 %.

Alefacept puede utilizarse a largo plazo en cursos intermitentes de tratamiento. Un pequeño grupo de pacientes ha recibido hasta 9 ciclos de tratamiento, incrementándose la respuesta en las progresivas readministraciones²³. Además, los que responden mantienen una media de 7 meses la respuesta, lo que indica que este es un tratamiento remitivo y no supresivo²⁴. Alefacept se ha utilizado en pacientes con psoriasis asociada a ciclosporina, metotrexato y acitetrina y UVB.

Seguridad

Alefacept ha demostrado ser un tratamiento bien tolerado para la psoriasis moderada o grave. Existe menos experiencia acumulada que con etanercept e infliximab, pero toda la información obtenida proviene de pacientes con psoriasis. Es un fármaco no hepatotóxico ni nefrotóxico.

Los diferentes estudios realizados (alguno de los cuales con pacientes que han recibido hasta 9 cursos de 12 semanas de alefacept) indican que los efectos secundarios más frecuentes asociados a alefacept son escalofríos que aparecen en las primeras 24 h de su administración, faringitis, náuseas, prurito, tos, mareo y mialgia. A veces se producen reacciones en los puntos de inyección¹⁷. Por otro lado, no hay incremento de procesos infecciosos o neoplásicos en los pacientes en tratamiento con alefacept comparado con el grupo placebo. Sin embargo, como disminuye el número de linfocitos, son necesarios controles semanales.

Aproximadamente el 3 % de los pacientes desarrollan anticuerpos antialefacept.

Resumen

Alefacept produce respuestas prolongadas en aquellos pacientes que responden al mismo. Los estudios realizados hasta ahora demuestran una buena tolerancia del tratamiento. Pero no todos los pacientes responden a alefacept y son necesarias visitas semanales a la consulta para la administración del fármaco y recuento continuado de linfocitos T. Además el inicio de respuesta clínica no suele ocurrir antes de los 2 meses de tratamiento. Se tienen menos años acumulados de experiencia que en otros tratamientos biológicos que llevan siendo utilizados en otras enfermedades inflamatorias muchos años.

EFALIZUMAB (RAPTIVA®)

Molécula

Efalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-CD11a. La fracción constan-

te es de origen humano, mientras que determinadas secuencias de la fracción variable, también de origen humano, han sido sustituidas por otras de origen murino.

Mecanismo de acción

Efalizumab actúa uniéndose a una proteína de superficie de los leucocitos, el CD11a. El CD11a es la subunidad α del LFA-1. Efalizumab impide la unión del LFA-1 presente en los linfocitos T con las ICAM-1 de las células presentadoras de antígeno, las células endoteliales y los queratinocitos.

Actúa, por tanto, en varios estadios de la cascada inmunológica de la psoriasis, como son bloqueo de la activación del linfocito T en el ganglio linfático, bloqueo de la migración del linfocito T a la piel y bloqueo de la reactivación del linfocito T en la piel, así como de su interacción con el queratinocito.

Posología y forma de administración

La forma de administración de efalizumab es mediante inyección subcutánea semanal. La dosis inicial la primera semana es de 0,7 mg/kg, y se aumenta a 1 mg/kg de peso en las dosis siguientes. La duración del tratamiento es de 12 semanas, y puede continuar en pacientes con respuesta a efalizumab. No debe administrarse en la forma pustulosa, eritrodérmica o en gotas de psoriasis.

Controles

Debe vigilarse la cifra de plaquetas, por lo que se recomienda hacer recuento del número de éstas cada mes los primeros 3 meses y después trimestralmente. No produce depleción de linfocitos T, e incluso produce un incremento de aproximadamente el doble de linfocitos B y T²⁵.

Eficacia

Diferentes estudios han demostrado que efalizumab es un tratamiento eficaz para el tratamiento de la psoriasis. Los resultados conjuntos de los estudios de fase III ACD2058g, ACD2059g y ACD2390g²⁶⁻²⁹ en un total de 1.651 pacientes aleatorizados para recibir 1 o 2 mg/kg de efalizumab o placebo, cada 7 días durante 12 semanas, demostraron que a las 12 semanas el 28 % de los pacientes tratados con efalizumab semanal alcanzaron el PASI-75 (el 75 % de mejoría en su PASI) y el 55-57 % de los pacientes en tratamiento con efalizumab alcanzaron el PASI-50. El beneficio fue clínicamente significativo ya a la segunda semana del inicio del tratamiento. La probabilidad de rebote era menor en los respondedores (mejoría en el PASI \geq 75) y en los respondedores

parciales (PASI \geq 50 < 75) que en los no respondedores.

En el estudio ACD2059g^{30,31}, en fase III, a doble ciego, controlado con placebo; los pacientes recibieron inicialmente 1 o 2 mg/kg de efalizumab semanal o placebo durante 12 semanas. En aquellos pacientes que a las 12 semanas habían conseguido una mejoría de al menos el 50 % en su PASI se mantuvo el tratamiento con 2 mg/kg de efalizumab semanal o en semanas alternas o placebo durante 12 semanas más. Las mejorías en el PGA y en el PASI se mantuvieron en los pacientes que recibieron tratamiento con efalizumab semanal o en semanas alternas durante 24 semanas. El tratamiento continuado 24 semanas no sólo mantuvo la mejoría, sino que aumentó el porcentaje de pacientes respondedores a efalizumab (PASI-75). Los resultados sugieren que la extensión del tratamiento de 12 a 24 semanas puede tanto continuar mejorando los síntomas de psoriasis como mantener las mejorías clínicas.

El estudio ACD2062g³², en fase III, abierto, en 365 pacientes que habían completado estudios en fase I-III con efalizumab, a los que se administró de nuevo de 1 a 2 mg/kg semanales de efalizumab durante 12 semanas, demostró que el retratamiento con efalizumab proporciona perfiles de eficacia y seguridad comparables con los del primer tratamiento.

En el estudio CLEAR³³, en fase III, aleatorizado a doble ciego, controlado, 529 pacientes recibieron efalizumab en dosis de 1 mg cada 7 días frente a placebo durante 12 semanas. A las 12 semanas, el 31,4 % del grupo en tratamiento con efalizumab alcanzó el PASI 75 % frente al 4,2 % del grupo placebo. El PASI-50 fue de 53,7 y 14,4 %, respectivamente. Los datos en un subgrupo de pacientes de alta necesidad (pacientes no controlados con al menos dos tratamientos sistémicos no biológicos a causa de la falta de eficacia, intolerancia o existencia de contraindicaciones) fueron similares.

En el estudio de tratamiento continuado con efalizumab durante 36 meses³⁴, 339 pacientes fueron tratados inicialmente, durante 3 meses, con efalizumab 2 mg/kg semanales. Posteriormente, los pacientes que habían alcanzado al menos un PASI-50 o un PGA de leve, mínimo o limpio, se incluyeron en el periodo de mantenimiento, recibiendo 1 mg/kg de peso de efalizumab hasta completar los 3 años. El tratamiento semanal con efalizumab durante 24 meses mantuvo o mejoró las respuestas PASI del paciente alcanzadas tras 3 meses, lo que demuestra el control continuo de los síntomas de psoriasis.

Seguridad

Los diferentes estudios clínicos así como la experiencia acumulada tras la comercialización han demostrado un buen perfil de seguridad para efalizumab. Existe menos experiencia acumulada que con

etanercept e infliximab, pero toda la información obtenida proviene de pacientes con psoriasis. Es un fármaco bien tolerado, no hepatotóxico ni nefrotóxico.

La evaluación del conjunto de resultados de 13 estudios clínicos controlados y sin controlar de efalizumab con 2.861 pacientes que recibieron efalizumab (n = 2.762) o placebo (n = 762)³⁵⁻³⁸ indican que los efectos secundarios más frecuentes (20 %) asociados a efalizumab son los de tipo gripal agudos, leves o moderados, entre los que se incluyen: cefalea, escalofríos, fiebre, náuseas y mialgias. Suelen ocurrir en las primeras 48 h tras la administración de la primera o segunda inyección de efalizumab, y son menos frecuentes en las siguientes dosis. A partir de la tercera dosis la frecuencia de estos efectos no se diferenció estadísticamente de la observada en el grupo placebo. Estos síntomas pueden controlarse fácilmente con ibuprofeno o paracetamol antes o después de la administración del fármaco. La incidencia de infección en los grupos tratados con efalizumab y con placebo fue similar y rara vez apareció una infección grave. Los pacientes que desarrollen una infección estando en tratamiento con efalizumab deben vigilarse y, en función de su gravedad, suspenderse el tratamiento con efalizumab. El análisis de los resultados de seguridad a largo plazo demostró que la incidencia de infecciones asociadas al tratamiento con efalizumab son iguales que las asociadas a placebo en estudios al mes, a los 3 meses (1.620 pacientes), a los 6 meses (en 1.115 pacientes) y en 24 meses (en 182 pacientes). La incidencia de neoplasias malignas fue similar en las cohortes de efalizumab y de placebo. Si se desarrolla un cáncer durante el tratamiento con efalizumab, éste debe suspenderse. La incidencia de trastornos linfoproliferativos, tumores sólidos no cutáneos y melanoma maligno en pacientes tratados con efalizumab fue baja y similar a la esperada en esa cohorte de pacientes. La mayoría de las neoplasias descritas en pacientes con efalizumab fueron cánceres de piel no melanoma. La incidencia fue superior a la esperada para ese tipo de cohorte, pero el valor podría estar sesgado al ser monitorizados y seguidos de forma activa. Se describieron 8 casos de trombocitopenia de los 2.762 pacientes tratados con efalizumab, por lo que se recomienda realizar un recuento de plaquetas mensual en los primeros 3 meses de su administración y trimestral en los meses siguientes. El inicio del descenso de plaquetas se situó entre las semanas 8 y 12 del comienzo del tratamiento. En algunos pacientes, sin respuesta a efalizumab, se observó un empeoramiento serio de la psoriasis y/o nuevas morfologías de la enfermedad. En un pequeño porcentaje de pacientes aparece, a las 4-8 semanas de iniciar el tratamiento, una erupción monomorfa de pápulas de pequeño tamaño localizadas sobre todo en el tronco, el cuello y las flexuras que no obliga a suspender el tra-

tamiento y que se resuelve con tratamiento corticoide tópico.

Tras la suspensión del tratamiento con efalizumab, en el 13,8 % de los pacientes aparece un rebote de las lesiones. Se define como rebote la aparición en las primeras 12 semanas tras suspender el tratamiento con efalizumab de un brote de lesiones de psoriasis con un PASI > 125 % al PASI de base o la aparición de otras formas de psoriasis como la eritrodérmica o pustulosa. Los pacientes que no alcanzan una mejoría igual o superior al 50 % del PASI inicial (en las primeras 12 semanas) son los más susceptibles a sufrir un rebote tras la suspensión brusca de efalizumab, aunque también pueden presentarlo respondedores. Se aconseja, en el caso de pacientes con escasa respuesta a efalizumab pensar en una terapia alternativa para iniciarla al suspender o incluso no suspender bruscamente efalizumab, sino solapararlo con el nuevo fármaco durante, al menos, 4 semanas.

El 6 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos anti-efalizumab, en los cuales no se observaron efectos adversos relevantes o alteraciones en la eficacia clínica. El estudio continuado durante 36 meses³⁴ demostró una buena tolerancia al tratamiento. No se produjo ningún incremento en la incidencia global de efectos adversos ni aparecieron otros nuevos.

Resumen

Las ventajas del tratamiento con efalizumab incluyen la comodidad de autoadministración domiciliar que condiciona una baja tasa de abandonos, el rápido inicio de respuesta terapéutica y su buen perfil de seguridad en los estudios realizados hasta ahora. Su eficacia parece mantenerse en estudios a largo plazo (36 meses) sin aumento de la toxicidad, por lo que se postula su utilización en la psoriasis mediante tratamiento semanal continuo. En aquellos pacientes en los que el tratamiento ha sido interrumpido y reintroducido se ha demostrado que el retratamiento es, en muchos casos, igual de eficaz que el tratamiento inicial. Entre sus desventajas debemos señalar que, al suspender el tratamiento, la psoriasis rebrota en poco tiempo, en torno a los 60-70 días y además, en algunos casos, la recidiva se puede catalogar de rebote. Se tienen menos años acumulados de experiencia que con otros tratamiento biológicos que llevan siendo utilizados en otras enfermedades inflamatorias muchos años.

ETANERCEPT (ENBREL®)

Molécula

Etanercept es una proteína recombinante humana dimérica. Está constituida por la unión de dos receptores solubles (p75) del TNF y la Fc la IgG1 humana.

Mecanismo de acción

Etanercept se une de forma reversible y competitiva al TNF- α y TNF- β circulante y unido a membrana impidiendo su interacción con sus receptores de membrana en las células efectoras del sistema inmunitario. Etanercept no induce lisis de las células que expresan TNF transmembrana. El TNF- α está implicado en la proliferación de queratinocitos, en la inflamación dérmica, en la expresión de moléculas en las células endoteliales que favorecen la adhesión y extravasación de los linfocitos T activados y en la angiogénesis.

Posología y forma de administración

Cada vial de Enbrel® debe ser reconstituido con 1 ml de agua para inyección, y se administra por vía subcutánea. La dosis recomendada de etanercept es de 25 mg dos veces a la semana. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante 12 semanas seguidas, si es necesario, de 25 mg dos veces a la semana. El tratamiento debe continuarse hasta 24 semanas. En los pacientes en los que no haya respuesta a las 12 semanas debe interrumpirse el tratamiento. Se recomiendan, por tanto, dosis intermitentes de 24 semanas. El tiempo de reaparición de las psoriasis es variable, pero se sitúa en alrededor de las 12 semanas. Los diferentes ciclos de tratamiento de 24 semanas demuestran tasas similares de respuesta. La dosis de etanercept de 50 mg dos veces a la semana produce una respuesta más rápida y mejores resultados que la dosis de 25 mg, pero la elección de la dosis debe de hacerse individualmente según cada paciente.

Controles

En la mayor parte de los casos descritos con tuberculosis no se realizó un Mantoux previo a la administración del fármaco. Se recomienda la realización de una radiografía de tórax y una prueba de tuberculina intradérmica en la cara anterior del antebrazo (Mantoux) previa a la administración del fármaco. El riesgo de tuberculosis asociado a etanercept es menor que el asociado a infliximab (tabla 2 y fig. 5).

Eficacia

Etanercept ha demostrado ser un tratamiento eficaz y bien tolerado para la psoriasis moderada o grave. Se han hecho numerosos estudios en pacientes con psoriasis para evaluar la respuesta al tratamiento. En un estudio³⁹, en fase II, se incluyeron 112 pacientes con psoriasis con afectación de más del 10 % de la superficie que hubieran recibido fototerapia o tratamiento sistémico previos. Los pacientes recibían tratamiento con etanercept 25 mg dos veces a la semana o placebo durante 24 semanas. A las 12 semanas el 30 % de los pacientes en tratamiento con etanercept había

TABLA 2. INTERPRETACIÓN DE LA PRUEBA DE TUBERCULINA (PT)

Induración	Personas en las que se considera la PT positiva
≥ 5 mm*	<ol style="list-style-type: none"> 1. Seropositivos al VIH 2. Conductas de riesgo para VIH y que rechazan hacerse un test para detección del VIH 3. Contactos próximos de personas con tuberculosis pulmonar o laríngea 4. Evidencia radiológica de tuberculosis antigua curada
≥ 10 mm*	<ol style="list-style-type: none"> 1. Factores de riesgo para tuberculosis diferente a ser portador de anticuerpos para el VIH, como diabetes mellitus, silicosis, tratamiento esteroideo prolongado u otro tratamiento inmunosupresor, cáncer de cabeza o cuello, neoplasia hematológica, IRCT, gastrectomía o <i>bypass</i> intestinal, síndrome de malabsorción intestinal o bajo peso (el 10% o menos del peso ideal) 2. Historia de utilización de drogas (p. ej., alcohol o cocaína) o ADVP seronegativos para el VIH 3. Personas que viven en residencias de ancianos, hospitales, prisiones, correccionales, centros para la deshabituación de toxicómanos 4. Personal sanitario 5. Niños menores de 5 años
≥ 15 mm	<ol style="list-style-type: none"> 1. Personas que no cumplen ninguno de los criterios anteriores

*Independientemente de que estén o no vacunados con BCG (Bacilo de Calmette-Guerin).

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; IRCT: insuficiencia renal crónica terminal; ADVP: adicción a drogas por vía parenteral.

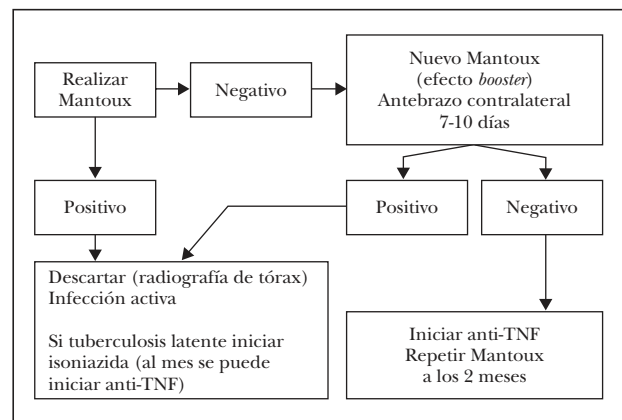


Fig. 5.—Prueba de la tuberculina.

alcanzado el 75 % de mejoría en su PASI y a las 24 semanas el 56 %. La mejoría de la psoriasis se inició a las 2 semanas para el grupo que recibía etanercept.

Otro estudio^{40,41} incluyó a 652 pacientes, mayores de 18 años, con un PASI ≥ 10 y al menos el 10 % de superficie corporal afectada, que hubieran sido tratados con anterioridad o fueran candidatos a tratamiento sistémico o fototerapia. Recibieron placebo 12 semanas para luego cambiar a etanercept 25 mg dos veces a la semana o etanercept 25 mg semanal o 25 mg dos veces a la semana o 50 mg dos veces a la semana. A las 24 semanas, el 25 % de los pacientes con 25 mg de etanercept semanal, el 44 % de los pacientes con 25 mg dos veces a la semana y el 59 % de los pacientes con 50 mg de etanercept dos veces a la semana habían alcanzado el 75 % de mejoría en su PASI. El porcentaje de mejoría del PASI ya era evidente en los tres grupos que recibían etanercept a las 2 semanas de comenzar el tratamiento. Los resultados más rápidos y mejores se consiguieron en el grupo que recibía 50 mg de etanercept dos veces a la semana. Ningún paciente presentó efecto rebote (definido como un PASI ≥ 125 % respecto del PASI basal o cambios en la morfología de la psoriasis en los primeros 3 meses de suspender el fármaco). El tiempo medio de recaída fue de 85 días.

Otro estudio⁴² incluyó a 583 pacientes que recibieron aleatoriamente placebo, etanercept 25 mg dos veces a la semana o 50 mg dos veces a la semana durante 12 semanas y, posteriormente, durante 12 semanas más, 25 mg dos veces a la semana. A las 12 semanas los pacientes tratados con etanercept obtuvieron una mejoría en su PASI significativamente mayor que el grupo placebo. El 68 % de los pacientes que recibían etanercept 50 mg dos veces a la semana y el 57 % de los pacientes que recibían 25 mg dos veces a la semana había alcanzado el 75 % de mejoría en su PASI a las 24 semanas del tratamiento. Se desconoce la respuesta al tratamiento con etanercept en caso de psoriasis grave, pustulosa o eritrodérmica.

El uso de etanercept en combinación con metotrexato es frecuente en enfermedades reumatológicas en las que se ha demostrado que la combinación de ambos fármacos es más eficaz que el empleo de cada fármaco de forma aislada.

Seguridad

Etanercept se utiliza en patología reumatológica desde hace más de 12 años. Los datos obtenidos en estudios clínicos y tras su comercialización han demostrado un buen perfil de seguridad. Es un fármaco bien tolerado no hepatotóxico, ni nefrotóxico.

En los diferentes ensayos clínicos realizados en patología reumatológica y en psoriasis^{39,40,43-45} se ha demostrado que las reacciones cutáneas en los puntos de inyección son más frecuentes en los pacientes tratados con etanercept que en los tratados con placebo. Ocurre del 10 al 20 % de los pacientes y consiste en edema, eritema, prurito o dolor en los puntos de inyección^{46,47}. Aparece, sobre todo en el primer mes de

tratamiento y es más frecuente en los pacientes que reciben 50 mg dos veces a la semana. La incidencia de reacciones adversas, incluyendo las infecciones y las reacciones adversas agudas descritas, son similares, sin diferencias significativas, en pacientes del grupo placebo y en pacientes que recibían etanercept. Los efectos adversos descritos con más frecuencia tanto en los grupos en tratamiento con etanercept como placebo son infección de vías respiratorias altas, cefalea, hematomas en el punto de inyección, herida accidental, astenia, mialgias, erupciones cutáneas, sinusitis y náuseas. En estudios de pacientes con artritis reumatoide que han recibido etanercept durante más de 6 años, se ha demostrado que se tolera bien, y el número de infecciones es similar al de los pacientes en tratamiento con placebo. Además, se detectó mayor incidencia de linfomas de lo esperado, aunque los pacientes con artritis reumatoide presentan mayor frecuencia de linfomas que la población general.

Tras la comercialización se han descrito diferentes procesos en pacientes en tratamiento con etanercept, como infecciones (neumonía, celulitis, tuberculosis, histoplasmosis, sepsis y otras infecciones graves⁴⁸), neoplasias (sobre todo linfomas, pero no se ha establecido una clara relación causal), enfermedades desmielinizantes (como la esclerosis múltiple, la neuritis óptica y la mielitis transversa. No debe administrarse etanercept en casos de esclerosis múltiple o neuritis óptica y el tratamiento debe suspenderse en caso de aparición de síntomas neurológicos), insuficiencia cardíaca (aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca). Etanercept debe evitarse en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, y en caso de insuficiencia cardíaca leve o moderada hay que suspender el tratamiento en caso de nuevos síntomas o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, enfermedades hematológicas (anemia aplásica y pancitopenia) y reacciones alérgicas (urticaria, angioedema y broncospasmo).

Los anticuerpos anti-etanercept aparecen con una incidencia aproximada del 6 % aunque son no neutralizantes y su presencia no se relaciona con la aparición de efectos adversos o pérdida de eficacia. El 11 % de los pacientes tratados con etanercept y con valores negativos de anticuerpos antinucleares desarrollaron positividad para los anticuerpos antinucleares y el 15 % anti-ADN de cadena doble; también se han descrito anticuerpos anticardiolipina y casos aislados de lupus eritematoso discoide, cutáneo subagudo y vasculitis.

Resumen

Etanercept ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la psoriasis. La respuesta al tratamiento es rápida. Se inicia a las 2 semanas de comenzar el tratamiento y en los estudios no hay descritos casos de rebote. Aunque no hay estudios comparativos con infliximab, parece ser menos eficaz que éste, pero se tolera mejor y es más fácil de administrar.

INFLIXIMAB (REMICADE®)

Molécula

Infliximab 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- α .

Mecanismo de acción

Infliximab neutraliza la actividad del TNF- α . Se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la transmembrana de TNF- α . Provoca además la lisis celular mediada por complemento de las células que sintetizan TNF- α .

Posología y forma de administración

La dosis en psoriasis es de 5 mg/kg de peso. El tratamiento con infliximab debe administrarse bajo supervisión y control médico. Tras administrarse es necesario un periodo de observación de 2 h debido a las reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe tenerse preparado un equipo de emergencia que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticoides y ventilación artificial. Para prevenir el riesgo de reacción relacionado con la perfusión puede administrarse, antes de la infusión, un antihistamínico, un corticoide o paracetamol y puede disminuirse la velocidad de perfusión.

Las pautas de tratamiento varían en cada enfermedad y así, en la artritis reumatoide (aquí casi siempre acompañado de metotrexato), la espondilitis anquilosante y artropatía psoriásica, se indican tres dosis en las semanas 0, 2, 6 y, posteriormente, se mantiene el tratamiento cada 8 semanas. En la enfermedad de Crohn después de las tres primeras dosis iniciales a las 0, 2 y 6 semanas, se plantean dos estrategias diferentes de tratamiento o infusiones cada 8 semanas o readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer.

El problema de la readministración de infliximab es que, en estudios en pacientes con enfermedad de Crohn se ha visto que, tras un intervalo libre de fármaco de 2 a 4 años, en un número significativo de pacientes se produce una reacción de hipersensibilidad tardía. Después de un intervalo libre de fármaco de entre 16 semanas y 2 años se desconoce el riesgo de hipersensibilidad tardía. Infliximab se puede administrar en las 16 semanas después de la última perfusión.

Por todo lo expuesto anteriormente, en la psoriasis, se recomienda iniciar infliximab en dosis de 5 mg/kg de peso en las semanas 0, 2 y 6 y administrar dosis de mantenimiento (3 o 5 mg/kg de peso) cada 8 semanas para evitar la pérdida de respuesta observada en los pacientes que recibían tratamiento intermitente con infliximab.

Controles

Antes de iniciar el tratamiento con infliximab es imprescindible evaluar en todos los pacientes la existencia de una infección tuberculosa activa o latente. La evaluación debe incluir una historia clínica detallada con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto con la enfermedad y terapia inmunosupresora previa o actual. Se debe realizar una radiografía de tórax y una prueba de tuberculina intradérmica inoculada en la cara anterior del antebrazo (Mantoux) previa al tratamiento. Si la prueba de la tuberculina es negativa se debe repetir a los 7-10 días en el antebrazo contralateral (*efecto booster*). El *efecto booster* consiste en un refuerzo de la respuesta inmunitaria debilitada a la tuberculina (no ausente) por la primera prueba empleada. El resultado de la segunda prueba es el que se considera válido.

Si la segunda prueba de tuberculina es negativa se puede iniciar tratamiento con infliximab y se recomienda repetir un Mantoux a los 2 meses. Si cualquiera de las pruebas de tuberculina es positiva se debe descartar una tuberculosis activa. Si se diagnostica una tuberculosis activa no debe iniciarse el tratamiento con infliximab. En caso de infección latente hay que iniciar el tratamiento profiláctico con isoniazida y seguirlo 9 meses, vigilando el riesgo de desarrollar hepatotoxicidad. Si se considera necesario comenzar el tratamiento con infliximab antes de finalizar la isoniazida, éste no debe iniciarse antes de un mes de tratamiento con isoniazida (tabla 2 y fig. 5).

Eficacia

Infliximab ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la psoriasis en casos aislados y en diferentes estudios. Así mismo, ha probado su eficacia en el tratamiento de psoriasis graves sin respuesta a otros tratamientos sistémicos, pustulosa y eritrodérmica^{49,50}.

En un estudio⁵¹ aleatorizado, a doble ciego con 33 pacientes con psoriasis de moderada a grave, se administraron 5 mg/kg (n = 11) o 10 mg/kg (n = 11) de peso de infliximab o placebo (n = 11) en las semanas 0, 2 y 6. A las 10 semanas, el 82 % de los pacientes en tratamiento con 5 mg/kg de peso de infliximab y el 73 % de los pacientes en tratamiento con 10 mg/kg de peso de infliximab y el 18 % de los pacientes en tratamiento con placebo había alcanzado un PASI-75. El tiempo medio de inicio de respuesta fue de 4 semanas. En la semana 26, el 55 % de los pacientes mantenían un PASI-50 en ausencia de otros tratamientos.

En el estudio⁵² SPIRIT (C0168T31), en fase II, se trataron 249 pacientes con psoriasis en placas, moderada o grave y PASI \geq 12 con afectación de, al menos, el 10 % del área de superficie corporal, con infusiones intravenosas en las semanas 0, 2 y 6 de placebo, infliximab 3 mg/kg o infliximab 5 mg/kg. A las 10 sema-

nas el 87,9 % de los pacientes en tratamiento con 5 mg/kg de peso de infliximab, el 71,7 % de los pacientes en tratamiento con 3 mg/kg de peso de infliximab y el 5,9 % de los pacientes en tratamiento con placebo habían alcanzado un PASI-75. La respuesta al tratamiento fue rápida (en la cuarta semana ya el 47,4 % de los pacientes en tratamiento con 5 mg/kg de peso de infliximab habían obtenido un PASI-75). La duración de la respuesta fue larga (en la semana 26 el 30 % de los pacientes que habían recibido tres dosis de 5 mg/kg de peso de infliximab mantenían una mejoría del PASI \geq 75 %).

Se ha administrado infliximab en diferentes casos junto a metotrexato, ciclosporina y acitetrina e hidroxiurea⁵³.

Seguridad

Existen numerosos estudios clínicos que evalúan la presencia de reacciones adversas de infliximab en la artritis psoriásica, la artritis reumatoide, la espondilitis anquilopoyética, la enfermedad de Crohn y la psoriasis. Para la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn existen, además, muchos datos del uso de infliximab tras su comercialización. Es un fármaco bien tolerado, no hepatotóxico ni nefrotóxico.

En los diferentes ensayos clínicos, en todas las patologías expuestas anteriormente, se ha demostrado un porcentaje de reacciones adversas medicamentosas del 60 % en los pacientes que recibían infliximab frente al 40 % de los pacientes con placebo. La mayoría de las reacciones adversas aparecen en la perfusión o en las primeras 2 h tras la perfusión. Suele presentarse en forma de disnea, urticaria, mareo o cefalea. Aparecen en aproximadamente el 20 % de los casos frente al 10 % de los pacientes que recibían placebo⁵⁴. Las infecciones son más frecuentes en pacientes en tratamiento con infliximab que con placebo. En los estudios realizados se ha observado una incidencia del 35,8 % de infección en pacientes en tratamiento con infliximab frente al 28,4 % en pacientes en tratamiento con placebo⁵⁴. El 5,9 % de los pacientes presentó un proceso infeccioso grave frente al 3,9 % del grupo placebo. Lo más frecuente fue el diagnóstico de neumonía, abscesos, celulitis, sepsis o tuberculosis. Durante los estudios realizados con infliximab se han descrito 23 casos de malignidad, incluyendo 3 casos de linfoma. Además, en estudios a largo plazo (3 años), se han descrito 25 casos de malignidad (3 linfomas) asociada a infliximab frente a 5 casos en pacientes en tratamiento con placebo⁵⁵.

Se han observado casos de hipersensibilidad tardía en 10 de 41 pacientes de un estudio que administró infliximab tras un periodo libre de fármaco de entre 2 y 4 años. Las reacciones aparecieron entre los 3 y los 12 días después de la administración del fármaco en

forma de mialgias, artralgiás, urticaria y/o angioedema. En estudios con pacientes que recibían dosis periódicas de infliximab en intervalos iguales o inferiores a 14 semanas no se han observado casos de hipersensibilidad tardía. Los estudios realizados han demostrado una probabilidad dos o tres veces mayor de presentar reacciones en la infusión en los pacientes que desarrollan anticuerpos antiinfliximab. Parece que la aparición de anticuerpos antiinfliximab es mayor en los pacientes que son tratados episódicamente y menor en los que reciben tratamiento continuo y en los que reciben metotrexato de forma concomitante.

Tras la comercialización se han recogido complicaciones como infecciones (tuberculosis, micobacteriosis atípicas, histoplasmosis, coccidiomycosis, criptococosis, aspergilosis y candidiasis. El 50 % de las muertes notificadas se han asociado a infección^{56,57}), insuficiencia cardíaca (se ha demostrado un aumento en la incidencia de mortalidad por empeoramiento en la insuficiencia cardíaca en pacientes, sobre todo los que recibían dosis mayores de infliximab⁵⁸). Infliximab debe evitarse en pacientes con insuficiencia cardíaca grave y, en caso de insuficiencia cardíaca leve o moderada debe suspenderse si hay nuevos síntomas o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca), reacciones alérgicas (reacciones anafilácticas y crisis convulsivas), enfermedades desmielinizantes (neuritis óptica, esclerosis múltiples y síndrome de Guillain-Barré. No debe administrarse infliximab en casos de esclerosis múltiple o neuritis óptica y el tratamiento debe de suspenderse si aparecen síntomas neurológicos), hepatitis (se recomienda suspender infliximab en el caso de ictericia o elevación cinco veces por encima del límite de la normalidad de las enzimas hepáticas) y enfermedades hematológicas (púrpura trombocitopénica idiopática, pancitopenia y agranulocitosis⁵⁹).

De 1.598 pacientes tratados con infliximab en diferentes patologías el 55,3 % de pacientes con anticuerpos antinucleares (ANA) negativos al inicio del estudio presentaron ANA positivos en algún momento del estudio. En un estudio con 249 pacientes con psoriasis el 23,9 % de los pacientes en tratamiento con infliximab presentaron ANA positivos en algún momento del estudio frente al 2,3 % del grupo placebo⁵².

Resumen

Infliximab es un tratamiento eficaz para la psoriasis; la tasa de respuesta al tratamiento es muy alta (similar a la de ciclosporina) y el inicio de respuesta es rápido (a las 2-4 semanas). Así mismo, diferentes estudios han demostrado remisiones prolongadas de hasta 6 meses o más. Entre sus inconvenientes hay que destacar que tiene que ser administrado por vía intravenosa y bajo control médico y que debe vigilarse estrechamente la aparición de infecciones.

CONCLUSIONES

Para el control de la psoriasis se necesitan tratamientos eficaces, que sean seguros a largo plazo, cuya interrupción no provoque rebote, que sean eficaces al volver a ser pautados, que se toleren bien y cuya duración de respuesta al interrumpir el tratamiento sea prolongada.

Los nuevos tratamientos biológicos se dirigen selectivamente sobre componentes clave de la cascada inflamatoria; con esta especificidad se pretende lograr una reducción de los efectos secundarios y que estos sean mucho menores que los asociados a los tratamientos sistémicos clásicos y eficaces de la psoriasis, como la ciclosporina o el metotrexato.

La mayoría de los estudios incluyen pacientes, mayores de 18 años, con un área de afectación superior al 5-10 % de la superficie corporal y un PASI por encima de 10-12. El objetivo principal de los estudios suele ser conocer el porcentaje de pacientes que alcanzan por lo menos una mejoría del 75 % en su PASI, pero también conviene tener en cuenta qué proporción de individuos alcanzan un PASI del 50 %, porque dichos pacientes presentan una mejoría importante medida en parámetros como el índice de calidad de vida dermatológico¹⁵.

Aunque el porcentaje de respuesta clínica excelente no ha sido excepcionalmente alto, los índices tera-

péuticos son satisfactorios, al menos al compararlos con los tratamientos sistémicos no biológicos. La principal ventaja de los agentes biológicos no es una mayor eficacia, sino un mejor perfil de seguridad en comparación con el metotrexato o la ciclosporina⁷.

Las indicaciones de los nuevos tratamientos biológicos no están establecidas con claridad. Recientemente se ha publicado un artículo⁶⁰ en el que se recomiendan los criterios que deben cumplir los pacientes para ser susceptibles de ser tratados con terapia biológica. Se consideran candidatos a recibir terapia biológica los pacientes que presentan psoriasis grave y cumplan una serie de requisitos. La psoriasis grave se caracteriza por un PASI ≥ 10 o un área de superficie corporal igual o superior al 10 % en caso de que no se pueda realizar el PASI y una puntuación en el índice de calidad de vida dermatológico superior a 10. Son susceptibles de ser tratados con terapia biológica los pacientes con psoriasis grave de más de 6 meses de evolución resistente al tratamiento y candidatos a terapia sistémica, que además cumplan uno de los criterios expuestos a continuación:

1. No pueden ser controlados con los tratamientos sistémicos clásicos por falta de respuesta, toxicidad o alto riesgo de toxicidad a los mismos o contraindicación para ser tratados con ellos.

TABLA 3. PRUEBAS RECOMENDADAS EN EL USO DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN LA PSORIASIS

<i>Antes del tratamiento</i>	<i>Seguimiento</i>
PASI	A los 3 meses y posteriormente cada 6 meses
DLQI	A los 3 meses y posteriormente cada 6 meses
Anamnesis para descartar: Infección Malignidad Insuficiencia cardíaca ^a Enfermedad desmielinizante ^a	Cada 3-6 meses
Sistemático de sangre	Alefacept: semanal para descartar linfopenia Efalizumab: mensual los primeros 3 meses y después trimestral para descartar trombocitopenia Etanercept e infliximab: a los 3 meses y después cada 6
Bioquímica: urea, electrolitos, creatinina	A los 3 meses y posteriormente cada 6 meses
Sistemático de orina	A los 3 meses y posteriormente cada 6 meses
Serología hepatitis B y C ^b	
Radiografía de tórax	
Descartar tuberculosis latente ^a	
ANA y anti-ADN ^a	
Serología VIH ^c	

^a En el caso de infliximab y etanercept.

^b EN el caso de serología positiva para hepatitis se recomienda valoración previa por especialista antes de pautar terapia biológica.

^c Sí hay factores de riesgo para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; ANA, anticuerpos antinucleares.

Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol*. 2005;153:486-97.

TABLA 4. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

Tratamientos biológicos	Dosis/duración del tratamiento	Seguridad/contraindicaciones	Monitorización	Eficacia	Administración a largo plazo
Alefacept (Amevive®)	15 mg IM semanal 12 semanas	Linfopenia, infección grave, malignidad	Recuento de linfocitos T CD4+ semanal	PASI-75 las 14 semanas: 21% ²⁰ Inicio de respuesta lento Tiempo medio de recaída: 28 semanas (remisiones prolongadas) ²⁴	Un grupo de pacientes ha recibido hasta 9 cursos de tratamiento incrementándose la respuesta al tratamiento ²³
Efalizumab (Raptiva®)	0,7 mg/kg SC 1.ª semana Después 1 mg/kg de peso semanal 12 semanas	Trombocitopenia, evolución a formas graves de psoriasis, infección grave, malignidad	Recuento de plaquetas (cada mes los primeros 3 meses y después trimestral)	PASI-75 a las 12 semanas: 31,4% ³³ Respuesta rápida (a las 2 semanas) Tiempo medio de recaída: 12 semanas. Probabilidad de exacerbación al suspender el tratamiento	En estudios ³⁴ de hasta 36 meses de tratamiento continuo semanal con 1 mg/kg de efalizumab en pacientes respondedores* a las 12 semanas se mejora o mantiene el PASI
Etanercept (Enbrel®)	25 mg o 50 mg SC Bisemanal 24 semanas	Infección grave (tuberculosis), malignidad, enfermedades desmielinizantes, empeoramiento de insuficiencia cardiaca congestiva	Mantoux previo al inicio del tratamiento	PASI-75 a las 12 semanas: 30% PASI-75 a las 24 semanas: 56% Para 50 mg bisemanal, PASI-75 a las 24 semanas: 68% ⁴² Respuesta rápida: 2 semanas ⁴⁰ Tiempo medio de recaída: 12 semanas	Se han observado respuestas similares en los pacientes que han recibido varios ciclos de tratamiento
Infliximab (Remicade®)	5 mg/kg IV en infusión (2 h) Semanas: 0, 2 y 6 Valorar si después (3 mg/kg o 5 mg/kg) cada 8 semanas	Reacciones a la infusión, infección grave (tuberculosis), malignidad, empeoramiento de insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades desmielinizantes	Mantoux previo al inicio del tratamiento	PASI-75 a las 10 semanas 87,9% ⁵² Respuesta rápida (inicio medio de respuesta a las 2-4 semanas) ⁵¹ Remisiones prolongadas: 26 semanas Eficaz en psoriasis pustulosas o eritrodérmicas ^{49/50}	En aquellos pacientes respondedores seguir con la dosis de mantenimiento evita el riesgo de pérdida de eficacia visto en los tratamientos intermitentes. Valorar el riesgo de recaída frente al riesgo de mantener el tratamiento

*Los pacientes respondedores son aquellos que han alcanzado un PASI-50 o un PGA de leve, mínimo o limpio IM, intramuscular; SC, subcutáneo; IV, intravenoso; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA: *Psoriasis General Assessment*.

2. Han requerido múltiples ingresos para su control.
3. Presentan psoriasis grave inestable (eritrodérmica o pustulosa).
4. Cumplen los criterios de artritis psoriásica para ser tratados con fármacos anti-TNF.

Previo al tratamiento con fármacos biológicos se recomienda la medición del PASI del paciente, así como un test de calidad de vida dermatológica, realizar una anamnesis por órganos y aparatos que descarte infección, neoplasias o, en el caso de etanercept e infliximab, presencia de enfermedades desmielinizantes o insuficiencia cardíaca. Se obtendrán hemograma y prueba bioquímica que incluya creatinina, urea, electrolitos y test de función hepática, serología de hepatitis B y C y anticuerpos antinucleares (en caso de infliximab y etanercept), un análisis de orina y una radiografía de tórax. La prueba de la tuberculina es necesaria en caso de inicio de tratamiento con infliximab o etanercept⁶⁰. A los 3 meses y después cada 6 meses se realizará una evaluación clínica del paciente, un hemograma, prueba bioquímica y análisis de orina. En caso de tratamiento con efalizumab durante los primeros 3 meses se recomienda el control mensual de plaquetas y en caso de alefacept, un recuento semanal de linfocitos (tabla 3).

Efalizumab, etanercept e infliximab han demostrado una respuesta clínica precoz, dentro de las primeras 4 semanas de inicio del tratamiento. Infliximab y alefacept han demostrado remisiones prolongadas tras finalizar el tratamiento (tabla 4).

Efalizumab y etanercept pueden autoadministrarse, lo que hace más fácil el cumplimiento del tratamiento.

Se están realizando estudios para el uso de efalizumab en terapia continua ininterrumpida semanal para el control de la psoriasis.

La eficacia y la rapidez de acción del infliximab en los diferentes estudios han sido muy favorables y parecidas al tratamiento con ciclosporina. Sin embargo, a diferencia del tratamiento con ciclosporina, la mejoría tras la administración de tres infusiones de infliximab se mantiene hasta 6 meses en la mitad de los pacientes y no se ha observado toxicidad importante.

Estos tratamientos biológicos parecen relativamente seguros a corto y medio plazo y no han demostrado ser hepatotóxicos o nefrotóxicos. Debe vigilarse el riesgo de inmunosupresión a largo plazo y, por tanto, el posible riesgo de desarrollar infecciones o procesos malignos.

Las advertencias de seguridad son diferentes para cada fármaco biológico. Se incluye especial atención acerca de posibilidad de infecciones como la tuberculosis en infliximab y etanercept; efalizumab advierte sobre la posibilidad de empeoramiento de la psoriasis y de trombocitopenia y alefacept se asocia a linfopenia.

De etanercept e infliximab poseemos más datos de seguridad porque han sido muy utilizados para otras

indicaciones como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y artritis psoriásica.

Como estos fármacos son metabolizados como proteínas y anticuerpos endógenos sin utilizar el sistema del citocromo P-450, es improbable que causen interacciones medicamentosas.

La elección del tratamiento sistémico para cada paciente debe ser individualizado, según los antecedentes personales del paciente y el tipo y extensión de su psoriasis. Así, por ejemplo, en un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva no sería una buena elección el tratamiento con infliximab o etanercept y sí efalizumab; en el caso de una psoriasis grave eritrodérmica o pustulosa generalizada debemos pensar en infliximab y en el caso de artritis psoriásica, etanercept.

Todavía son precisos estudios y control de estos nuevos tratamientos biológicos para definir mejor la eficacia, saber qué pacientes tienen más probabilidad de responder al tratamiento, apreciar los efectos adversos a largo plazo (ya que estos agentes tienen una actividad potencialmente inmunosupresora), comparar su eficacia con los tratamientos sistémicos clásicos y entre sí, estudiar si es posible su combinación con tratamientos tópicos y sistémicos y hacer más estudios en pacientes pediátricos y geriátricos.

Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin*. 1996;14:485-96.
2. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, et al. The impact of psoriasis on quality of life. *Arch Dermatol*. 2001;137:280-4.
3. Weiss SC, Kimbalt AB, Liewehr DJ, et al. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health related quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:512-8.
4. Sterry W, Barker J, Boehncke WH, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis; International Consensus Conference. *Br J Dermatol*. 2004;151:3-17.
5. Schleyer V, Landthaler M, Szeimies RM. Novel pharmacological approaches in the treatment of psoriasis. *J EADV*. 2005;19:1-20.
6. Barry J, Kirby B. Novel biologic therapies for psoriasis. *Expert Opin Biol*. 2004;4:975-87.
7. Kanikatis J, Butnaru AC, Claudy A. Novel biological immunotherapies for psoriasis. *Exp Opin Investig Drugs*. 2003;12:1111-21.
8. Villadsen LS, Skov L, Baadsgaard O. Biological response modifiers and their potential use in the treatment of inflammatory skin diseases. *Exp Dermatol*. 2003;12:1-10.
9. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest*. 2004;113:1664-75.

10. Gottlieb A. Novel immunotherapies for Psoriasis: Clinical Research delivers new hope for patients and scientific advances. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004;9:79-83.
11. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis. *Arch Dermatol.* 2002;138:657-63.
12. Peñas PF, Jones-Caballero M. Anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2002;93:355-63.
13. Walsh SR, Shear NH. Psoriasis and the new biologic agents: interrupting the T-AP dance. *CMAJ.* 2004;170:1933-41.
14. Lebwohl M. Innovations in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:40-1.
15. Sobell JM, Hallas SJ. Systemic therapies for psoriasis: understanding current and newly emerging therapies. *Semin Cutan Med Surg.* 2003;22:187-95.
16. Da Silva AJ, Brickelmaier M, Majeu GR, et al. Alefacept, an immunomodulatory recombinant LFA-3/IgG1 fusion protein, induce CD16 signalling and CD2/CD16-dependent apoptosis of CD2+ T-cells. *J Immunol.* 2002;168:4462-71.
17. Hussar DA. New drugs of 2003. *J Am Pharm Assoc.* 2004;44:168-210.
18. Tutrone W, Saini R, Weinberg JM. Biological therapy for psoriasis: an overview of infliximab, etanercept, efalizumab and alefacept. *Drugs.* 2004;7:45-9.
19. Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med.* 2001;345:248-55.
20. Lebwohl M, Christophers E, Langley R, et al. An international, randomized, double blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003;139:719-27.
21. Krueger GG, Ellis CN. Alefacept therapy produces remission for patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003;148:784-8.
22. Krueger GG, Papp KA, Stough DB, Loven KH, Gulliver WP, Ellis CN. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:821-83.
23. Menter A, Cather JC. Long-term use of alefacept: safety and off-treatment responses in patients who have received multiple courses of therapy. Poster presented at 62nd annual Meeting of the American Academy of Dermatology. 6-11 February 2004: Washington DC.
24. Ortonne JP. Clinical response to alefacept: results of a phase 3 study of intramuscular administration of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *JEADV.* 2003;17:12-6.
25. Dedrick RL, Bodary S, Garovoy MR. Adhesion molecules as therapeutic targets for autoimmune diseases and transplant rejection. *Expert Opin Biol Ther.* 2003;3:85-95.
26. Gordon K, Pariser D, Langley R, et al. Efficacy and safety of efalizumab in a large cohort of patients with moderate to severe plaque psoriasis: pooled results from randomized phase III trials. Poster presented at 62nd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, February 6-11, Washington, DC.
27. Menter A, Hamilton T, Caro I, et al. Impact of efalizumab on patient-reported outcomes in patients with chronic moderate to severe plaque psoriasis: Pooled results from three randomized phase III trials. Poster presented at 62nd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, February 6-11, Washington, DC.
28. Stone, Papp K, Caro I, Bresnahan B, Koo K. Interpretation of positive patient response to efalizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. Poster presented at 62nd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, February 6-11, Washington, DC.
29. Leonardi CL. Efalizumab: an overview. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:98-104.
30. Feldman SR, Carey W, Goldman M, et al. Subcutaneous Efalizumab significantly improves patient reported symptoms in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Poster presented at Summer Meeting of the American Academy of Dermatology, July 31-Aug 4, 2002; New York, NY.
31. Krueger JG, Menter A, Tying S, et al. National Psoriasis Foundation, psoriasis score as a tool to assess efficacy of efalizumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. Poster presented at Summer Meeting of the American Academy of Dermatology, July 31-Aug 4, 2002; New York, NY.
32. Papp KA, Miller B, Lynde C, et al. Efalizumab retreatment: Final results from an open-label study. Poster presented at Meeting of the American Association of Dermatology; March 21-26, 2003; San Francisco, California.
33. Sterry W, Dubertret L, Papp K, Chimenti S, Larsen CG. Efalizumab for patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of the international, randomized, controlled phase III Clinical Experience Acquired with Raptiva (CLEAR) trial. Poster presented at 34th Annual Meeting of the European Society For Dermatological Research, September 9-11, 2004, Vienna, Austria.
34. Gottlieb AB, Gordon KB, Koo J, et al. Long-term efalizumab treatment maintains clinical benefit in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Updated findings from an open-label trial. Poster presented at Summer Academy 2003 of the American Association of Dermatology Academy; July 25-29, 2003, Chicago, Illinois.
35. Toth D, Gulliver W, Bissonnette R, Rosoph L, Leonardi C. Efalizumab treatment does not increase risk of malignancy. Poster presented at 79th Annual Conference of the Canadian Dermatology Association, June 30-July 4, Victoria, BC, Canada 2004.
36. Leonardi C, Goffe B, Sobell J, et al. Safety of efalizumab in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. Poster presented at 65 Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, April 29-May 1, 2004, Providence, RI.
37. Leonardi C, Goffe B, Sobell J, et al. The safety of efalizumab in patients with moderate to severe plaque psoriasis: summary of trial experience. Poster presented at 62nd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, February 6-11, Washington, DC.
38. Lebwohl M, Walicke P, Wang X, et al. A review of the risk of infection with efalizumab therapy. Poster presented at International Psoriasis Symposium: June 18-22, 2003; New York, NY.
39. Gottlieb A, Matheson RT, Lowe N, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003;139:1627-32.
40. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349:2014-22.

41. Van de Kerkhof PC, Randazzo B, Krueger GG, Lebwohl MG, Jahreis A. Disease characteristics and the durability of treatment response in patients with psoriasis following withdrawal from etanercept after successful clinical response. *JEADV*. 2004;18:259.
42. Griffiths CEM, Dubertret L, Meurer M, Randazzo B. Results of worldwide phase 3 etanercept psoriasis trial utilizing a step-down regimen. *JEADV*. 2004;18:250.
43. Mease P, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet*. 2000;356:385-90.
44. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2264-72.
45. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. 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.
46. Wyeth Pharmaceuticals. Enbrel. Summary of products characteristics, 2005.
47. Zeltser R, Valle L, Tanck C, et al. Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumor necrosis factor alpha receptor: Fc fusion protein. *Arch Dermatol*. 2001;137:893-9.
48. Wallis R, Broder M, Wong Y, et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1261-5.
49. Elewski B. Infliximab for the treatment of severe pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:796-7.
50. Newland M, Weinstein A, Kerdel F. Rapid response to infliximab in severe pustular psoriasis, von Zumbush type. *Int J Dermatol*. 2002;41:449-52.
51. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy L, et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis. *Lancet*. 2001;357:1842-7.
52. Feldman SR, Gordon KB, Bala M, et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2005;152:954-60.
53. Gach JE, Berth-Jones J. Successful treatment of recalcitrant psoriasis with a combination of infliximab and hydroxyurea. *J Dermatolog Treat*. 2003;14:226-8.
54. F Remicade package insert: Malvern, Pa: Centocor, Inc; 2002.
55. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, et al. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3151-8.
56. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098-104.
57. Lim WS, Powell RJ, Johnston ID, et al. Tuberculosis and treatment with infliximab. *N Engl J Med*. 2002;346:623-6.
58. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to TNF- α in patients with moderate to severe heart failure: results of the ATTALH trial. *Circulation*. 2003;107:3133-40.
59. ACR Hotline. FDA advisory Committee Reviews Safety of TNF Inhibitors. Atlanta (GA); American College of Rheumatology, 2001.
60. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2005;153:486-97.