

ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ORIGINAL

Efectos adversos observados durante la terapia biológica en la psoriasis. Resultados de una encuesta al Grupo Español de Psoriasis

M. Sánchez-Regaña^{a,*}, E. Dilmé^a, Ll. Puig^b, X. Bordas^c, J.M. Carrascosa^d, M. Ferran^e, P. Herranz^f, M. García-Bustinduy^g, J.L. López Estebarez^h, M. Alsinaⁱ, M.A. Rodríguez^j, M. Ribera^d, E. Fernández-López^k, J.C. Moreno^l, I. Belinchón Romero^m, D. Vidalⁿ y en representación del Grupo Español de Psoriasis (GEP) de la Academia Española de Dermatología y Venerología

^aHospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España

^bHospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^cHospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, España

^dHospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^eHospital del Mar, Barcelona, España

^fHospital Universitario la Paz, Madrid, España

^gHospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife, España

^hFundación Hospital Alcorcón, Madrid, España

ⁱHospital Clínic, Barcelona, España

^jHospital de León, León, España

^kHospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^lHospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^mHospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

ⁿHospital Dos de Maig, Barcelona, España

Recibido el 5 de abril de 2009; aceptado el 5 de agosto de 2009

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Biológicos;
Encuesta;
Seguridad;
Efectos adversos

Resumen

Introducción: La terapia biológica ha representado un avance muy importante en el tratamiento de la psoriasis, al tratarse de una generación de fármacos más selectivos y con mejor perfil de seguridad a corto y medio plazo. Existen datos sólidos a favor de la eficacia de cada uno de estos fármacos, así como de su seguridad. A pesar de ello, siempre es útil aportar la experiencia clínica de dermatólogos expertos en el tratamiento de la psoriasis con biológicos, en especial en lo referente a su seguridad.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ez.reg@terra.es (M. Sánchez-Regaña).

KEYWORDS

Psoriasis;
 Biologic agents;
 Survey;
 Safety;
 Adverse reactions

Material y métodos: Se realizó una encuesta a los miembros del Grupo Español de Psoriasis (GEP) basada en una serie de ítems relativos a aspectos referentes a la seguridad clínica de estos fármacos, cuyos resultados se presentan en este artículo. Un total de 988 pacientes tratados con efalizumab, etanercept, infliximab y adalimumab fueron recogidos por parte de 15 miembros del GEP.

Resultados: Entre los resultados obtenidos destaca la elevada proporción de reacciones a infliximab (34%). Se observaron alteraciones analíticas en el 13,25% de los pacientes e infecciones en el 12,24%, con un único caso de tuberculosis pulmonar. Es de destacar el perfil de efectos secundarios de efalizumab: artritis *de novo* en el 5,8% y rebote en el 20,9%.

Conclusión: Los datos de seguridad aportados por nuestro trabajo deben tenerse en consideración, habida cuenta del importante número de pacientes reclutados por un grupo de dermatólogos expertos en el manejo de este tipo de fármacos.

© 2009 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Adverse reactions during biological therapy for psoriasis: Results of a survey of the Spanish Psoriasis Group

Abstract

Background: Biologic therapies have been a major breakthrough in the treatment of psoriasis because they are more selective and have a better short-term and medium-term safety profile. There are reliable data to support both the efficacy and the safety of these drugs. However, it is always useful to report the clinical experience of dermatologists who are experts in the use of biologic agents to treat psoriasis, particularly with regard to their safety.

Material and Methods: We present the results of a survey administered to the members of Spanish Psoriasis Group and based on a series of questions referring to the clinical safety of these agents. A total of 988 patients treated with efalizumab, infliximab, etanercept, and adalimumab were reported by 15 members of the group.

Results: There was a particularly high proportion of reactions (34%) to infliximab infusions. Blood test abnormalities were detected in 13.25% of patients and infections in 12.24%, with one case of pulmonary tuberculosis. Attention is drawn to the adverse effects profile of efalizumab: *de novo* arthritis in 5.8% and rebound in 20.9% of patients.

Conclusion: The safety data provided by our study should be taken into account in view of the large number of patients recruited by dermatologists experienced in the use of this type of therapy.

© 2009 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, de origen inmunitario, mediada por linfocitos T, que afecta al 1,4% de la población española¹. Hasta un 30% de los pacientes con psoriasis sufren además de artritis. El impacto físico y emocional en la calidad de vida de los sujetos afectados es similar a otras enfermedades como la depresión, la diabetes mellitus, la artritis reumatoide, la hipertensión, la insuficiencia cardiaca congestiva o el cáncer².

El 20–30% de los pacientes con psoriasis requiere tratamiento sistémico³. Los tratamientos sistémicos clásicos más utilizados en nuestro país son fototerapia, acitretín, ciclosporina y metotrexato.

Durante los últimos 5 años se han ido sumando paulatinamente al arsenal terapéutico los llamados fármacos biológicos: efalizumab, etanercept, infliximab, adalimumab y ustekinumab. Los tratamientos biológicos 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 citocinas⁴. Todas estas nuevas moléculas tienen en común su eficacia, rapidez de acción y una excelente tolerancia. A pesar de ello, dada su reciente incorporación, se requieren estudios clínicos post-comercialización que avalen su seguridad.

El propósito del presente trabajo es presentar la primera encuesta realizada en España sobre efectos adversos observados durante la terapia en la psoriasis, concretamente entre dermatólogos miembros del Grupo Español de Psoriasis (GEP).

El GEP es un grupo de trabajo de la Academia Española de Dermatología y Venerología, formado por 50 dermatólogos de ámbito hospitalario, con especial dedicación a esta enfermedad.

Material y métodos

Se realizó una encuesta a los miembros del GEP con una serie de ítems destinados a valorar los efectos adversos o aconte-

cimientos observados durante el tratamiento con los siguientes biológicos: efalizumab, etanercept, infliximab y adalimumab.

La encuesta fue elaborada por el primer firmante del presente artículo, y enviada al resto de miembros por correo electrónico entre febrero y mayo de 2008.

Se valoraron los años de experiencia y el número de pacientes con cada biológico por miembro del GEP, así como los efectos adversos observados durante la utilización de cada uno de ellos por separado.

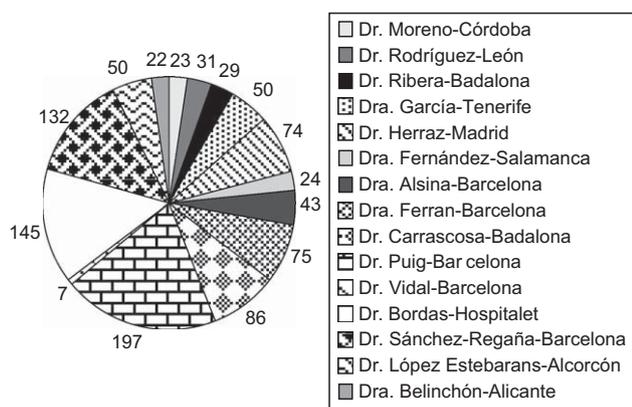


Figura 1 Pacientes aportados por cada uno de los miembros del Grupo Español de Psoriasis que contestaron la encuesta.

En el caso de los fármacos administrados por vía subcutánea se preguntó acerca del grado de las reacciones locales en el lugar de inyección, mientras que con infliximab se tuvieron en cuenta las reacciones a la infusión endovenosa (agudas y retardadas).

En el caso de efalizumab tuvimos en cuenta su perfil de efectos adversos característicos, al cuantificar el número de erupciones papulares transitorias, exacerbaciones inflamatorias, cefaleas, artritis *de novo* y rebotes.

En general se tuvo en consideración el número de síndromes pseudogripales, alteraciones analíticas, infecciones, neoplasias, insuficiencia cardiaca y trastornos desmielinizantes u otros.

Resultados

Un total de 15 miembros del GEP contestaron la encuesta (fig. 1) aportando un conjunto de 988 pacientes tratados con biológicos: efalizumab (306), etanercept: (439), infliximab (181) y adalimumab (62).

La introducción de los diferentes biológicos ha sido paulatina en los últimos años, siendo adalimumab el último en obtener la indicación para su uso en la psoriasis en placas moderada-grave, por lo que el número de pacientes es claramente inferior. Respecto a los tres agentes restantes hay ciertas diferencias en cuanto a los años de experiencia acumulados (fig. 2).

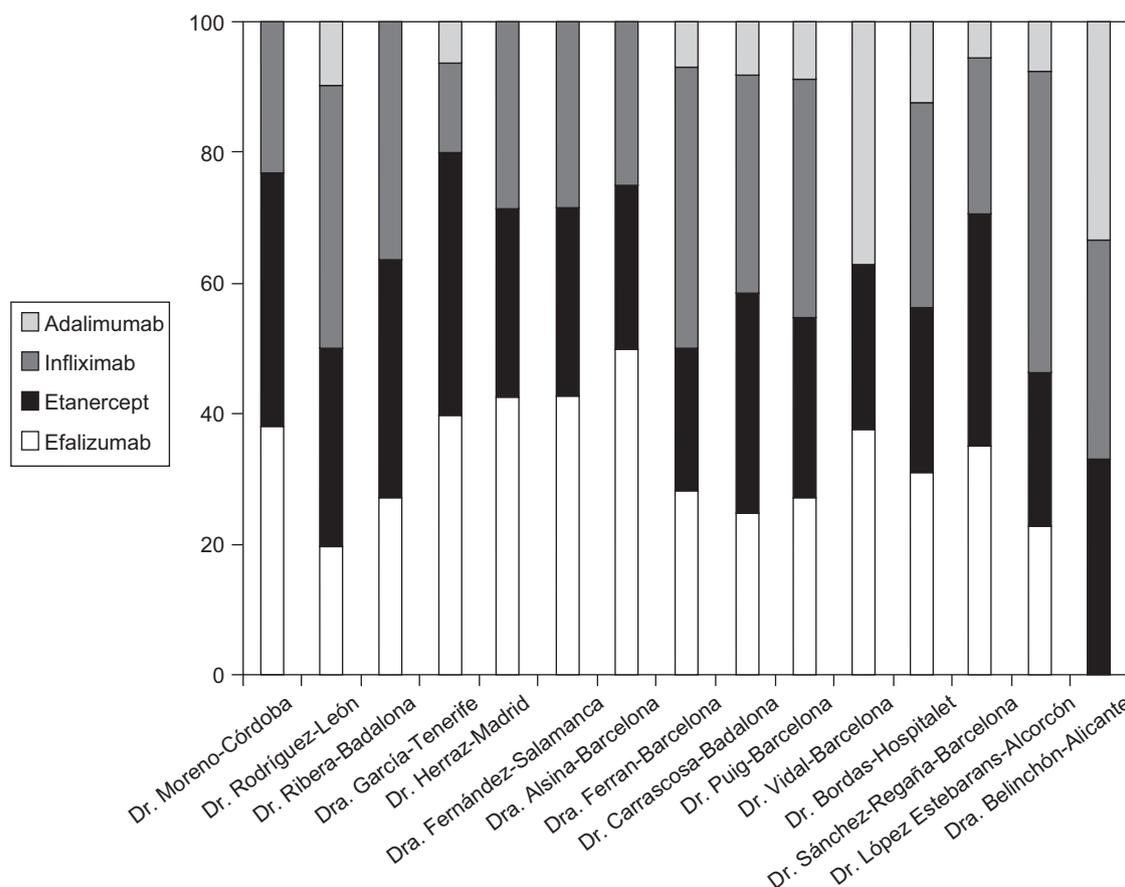


Figura 2 Años de experiencia de cada participante con los diferentes biológicos.

Tabla 1 Reacciones a la infusión de infliximab

	Síntoma clínico	Número de casos
Agudas leves	Palpitaciones	7
	Náuseas	7
	Sudoración	5
	Eritema facial	7
Agudas graves	Disnea	7
	Estridor	7
	Dolor torácico	4
	Hipo/hipertensión	6
	Fiebre	3
	Urticaria	5
Retardadas	Exantema	3
	Prurito	1
Total		62

La aparición de reacciones locales en el punto de inyección subcutánea es uno de los principales efectos adversos observados durante la terapia biológica (en aquellos fármacos administrados por esta vía), habiéndose detectado en el 8% de los tratados con adalimumab, en el 4,2% de los tratados con efalizumab y en el 2,96% del grupo de etanercept. La mayoría de las reacciones locales se catalogaron de grado II y III (de intensidad leve o moderada y de frecuencia de aparición baja).

Un 34% de los pacientes tratados con infliximab presentó alguna reacción a la infusión tras la administración endovenosa del mismo (número de reacciones: 62). La mayoría de los casos se manifestaron en forma de reacciones agudas, observándose pocos de reacciones retardadas. La [tabla 1](#) muestra la cuantificación de los síntomas recogidos en la encuesta.

El tratamiento biológico que se asoció a una mayor frecuencia de síndrome pseudogripal fue efalizumab. De 306 pacientes que recibieron este tratamiento, 116 padecieron síntomas gripales (37,9% del total de los casos). En el resto de biológicos el número de pacientes observados fue mucho más reducido: un 4,8% de los pacientes tratados con adalimumab, un 2% en tratamiento con etanercept y un 1,1% con infliximab.

De nuevo efalizumab fue el biológico con el que se observó un mayor porcentaje de pacientes con cefalea. De los 306 pacientes 40 aquejaron dolor de cabeza, un 13,07% del total. En el resto de biológicos el número de pacientes afectados también fue más reducido; un 4,8% en el grupo de adalimumab, un 3,8% en el de infliximab y un 1,3% en el grupo de pacientes tratados con etanercept.

Un 13,25% (131) del total de pacientes recogidos en la encuesta presentó alteraciones analíticas, siendo infliximab y efalizumab los biológicos más frecuentemente asociados (15,46 y 15,36% respectivamente). Los grupos de pacientes tratados con etanercept y adalimumab mostraron anomalías analíticas en un 6,6 y un 1,6%, respectivamente.

La anomalía analítica más observada en el caso del infliximab y etanercept fue la positividad para los anticuerpos antinucleares. En el caso de efalizumab fue la

Tabla 2 Alteraciones analíticas

	Parámetro alterado	Número de casos
Infliximab	ANA +	16
	↑GOT-GPT	6
	Anti-ADN+	4
	↓NaHCO ₃	1
	↑Colesterol	1
	Total	28
Efalizumab	Leucocitosis	33
	↑GOT-GPT	5
	↑Triglicéridos	3
	Plaquetopenia	3
	↑FA	2
	Células de Sézary +	1
	Total	47
Etanercept	ANA+	14
	↑Triglicéridos	4
	Anti-ADN+	3
	Leucocitosis	2
	↑GOT-GPT	1
	Plaquetopenia	1
	↑Bilirrubina	1
	Monocitosis	1
	Pancitopenia	1
	↑Creatinina	1
Total	29	
Adalimumab	Plaquetopenia	1
	Total	1

ANA: anticuerpos antinucleares; FA: fosfatasa alcalina; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico pirúvica.

leucocitosis. En el grupo de adalimumab se presentó un solo caso de alteración analítica, que correspondió a una plaquetopenia. La [tabla 2](#) muestra la cuantificación de las alteraciones analíticas más frecuentemente recogidas para cada tratamiento biológico.

Un 12,24% (121) del total de los pacientes reportados en la encuesta presentaron algún tipo de infección; 25 sujetos de los 181 pacientes tratados con infliximab (13,8%), le siguen en frecuencia etanercept con un 8,2% de los casos, adalimumab con un 8% y efalizumab con un 6,2%. La mayoría de los procesos infecciosos observados correspondían a infecciones de vías respiratorias altas, gastroenteritis agudas e infecciones del tracto urinario, entre otras. La [tabla 3](#) muestra el recuento de todos los procesos infecciosos recogidos. Cabe mencionar un solo caso de tuberculosis pulmonar en un paciente tratado con infliximab.

En el grupo de pacientes tratados con efalizumab se observó un 5,8% de artritis psoriásica aparecida *de novo*. Por el contrario, solamente se observó en el 0,45% de los tratados con etanercept y en el 0,55% de los que recibieron infliximab. La [tabla 4](#) muestra la cuantificación de los casos con artritis.

Se cuantificó el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos de la desmielinización y trastornos

Tabla 3 Infecciones: tipos y número de casos

	Efaluzimab	Etanercept	Infliximab	Adalumimab
CVA	9	7	1	2
Celulitis	5	1	1	0
ITU	2	5	7	0
Neumonía	1	1	0	0
Orquioepidermitis	1	0	0	0
Parotiditis	1	0	0	0
Gastroenteritis	0	7	3	1
Herpes zóster	0	4	2	0
Forunculosis	0	3	1	0
Bronquitis	0	2	0	1
Abscesos perianales	0	2	0	0
Absceso pulmonar	0	1	0	0
Pielonefritis	0	1	0	0
Sinusitis	0	1	1	0
Panadizo	0	1	0	0
Otitis externa	0	0	2	0
Bronquitis	0	0	1	0
Úlcera en EEII	0	0	1	0
Infección dental	0	0	1	0
Mastoiditis	0	0	1	0
Varicela	0	0	1	0
Faringoamigdalitis	0	0	1	0
Prostatitis	0	0	0	1
TBC pulmonar	0	0	1	0
Total	19	36	25	5

CVA: catarro de vías altas; EEII: extremidades inferiores; ITU: infección del tracto urinario; TBC: tuberculosis.

Tabla 4 Artritis

Efaluzimab	Etanercept	Infliximab	Adalumimab
5,8%	0,45%	0,55%	0%

autoinmunes, siendo las cifras poco importantes. La [tabla 5](#) resume los resultados obtenidos.

Cabe destacar que un paciente tratado con efalizumab y otro tratado con etanercept fueron diagnosticados de insuficiencia cardíaca grado III, lo que obligó a la suspensión del tratamiento. Conviene mencionar que dos sujetos en tratamiento con infliximab presentaron trastornos desmielinizantes: una polineuropatía mixta y un empeoramiento de la esclerosis múltiple de base. Por último, cabe nombrar un solo caso de trastorno autoinmune en el grupo de infliximab, que se manifestó como una hepatitis autoinmune.

Sólo hemos documentado dos casos de neoplasia entre los pacientes de la encuesta. Una paciente tratada con etanercept padeció una neoplasia de mama y otro tratado con infliximab tuvo un carcinoma escamoso.

Se valoró de forma independiente la capacidad de efalizumab de desencadenar una serie de efectos secundarios. De esta forma observamos que en el 16% de los casos se produjo una erupción papulosa transitoria, en el 14% una exacerbación inflamatoria generalizada y que en un 20,9%

de los pacientes rebrotó la psoriasis. La [tabla 6](#) resume estos datos.

Por último, hay que destacar el hallazgo de reacciones paradójicas en 7 pacientes, con aparición de pustulosis palmoplantar (4 casos fueron documentados durante el tratamiento con etanercept y 3 con efalizumab).

Discusión

Desde hace unos 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 patogenia de esta enfermedad.

Las moléculas generadas por biología molecular para el tratamiento de enfermedades de origen inmunitario se pueden clasificar en anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión y citocinas⁵.

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 murino y los anticuerpos humanizados presentan una Fc de origen humano y una Fab mixta (humana y murina).

Tabla 5 Trastornos cardíacos, desmielinizantes y autoinmunes en pacientes tratados con biológicos

	Efaluzimab	Etanercept	Infliximab	Adalimumab
ICC	0,3%	0,2%	1,10%	0%
Desmielinización	0%	0%	1,10%	0%
Autoinmunes	0%	0%	0,55%	0%

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

Tabla 6 Efectos adversos observados atribuidos a efalizumab (porcentaje)

Erupción papulosa transitoria	16
Exacerbación inflamatoria generalizada	14
Rebote	20,9
Artritis	5,8

Las proteínas de fusión son moléculas que están constituidas por la unión de secciones de diferentes proteínas; las empleadas en la psoriasis están formadas por un receptor de una proteína humana unida a la fracción constante de una inmunoglobulina.

Para constatar el origen del fármaco se añaden los diferentes sufijos: «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, proliferación de los linfocitos T, su migración a la piel y su función efectora o reactivación y secreción de citocinas, evitando una inmunosupresión global.

Hay más de 40 moléculas en estudio para el tratamiento de la psoriasis. En el momento de enviar la encuesta había 4 fármacos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para su uso en la psoriasis en placas: etanercept, infliximab, efalizumab y adalimumab. Recientemente se han publicado las directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave con agentes biológicos, que representa una importante herramienta para optimizar este grupo emergente de fármacos⁶.

Efaluzimab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-CD11a. Actúa uniéndose a una proteína de superficie de los leucocitos, el CD11a. El CD11a es la subunidad α del LFA-1. Impide la unión del LFA-1 presente en los linfocitos T con la ICAM-1 de las células presentadoras de antígeno, las células endoteliales y los queratinocitos. La forma de administración es mediante la 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 semanales. La duración del tratamiento es de 12 semanas y se puede continuar en pacientes con respuesta a efalizumab. No debe administrarse en la forma pustulosa, eritrodérmica o en gotas de psoriasis⁷. En febrero de 2009 la EMA procedió a la suspensión de su comercialización y dispensación basándose en tres casos descritos y una

sospecha de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). A pesar de las limitaciones metodológicas de nuestro estudio, podemos establecer una comparación en cuanto a los resultados obtenidos con otros estudios realizados en nuestro medio recientemente. Así, por ejemplo, Costanzo et al⁸ en una serie de 100 pacientes tratados con efalizumab describen un 25% de pacientes con cefalea y 16% con síndrome gripal, en comparación con el 13,07 y 37,9% de nuestro estudio. En cuanto a las alteraciones analíticas la mayoría de las series está en concordancia con nuestro estudio, al citar la linfocitosis y leucocitosis como las más frecuentes, a pesar de ello en porcentajes aún más altos como el de la serie griega de Antoniou et al, en la que la leucocitosis se observó en el 39%⁹, y en nuestro estudio en el 10,78%. Respecto al grupo de efectos secundarios característicos del efalizumab nuestro estudio ha obtenido unas cifras diferentes a las publicadas por el resto de autores; así, mientras nosotros hemos descrito un 16% de erupciones papulosas transitorias, un 14% de exacerbaciones inflamatorias generalizadas, un 20,9% de rebotes y un 5,8% de artritis *de novo*, Selenko-Gebauer describe unas cifras del 5, 3, 14 y 1–2% respectivamente¹⁰. Asimismo, Kragballe en una serie danesa eleva el número de erupciones papulosas al 10% y las exacerbaciones inflamatorias al 16%¹¹. En cuanto a las infecciones y neoplasias nuestro estudio aporta resultados similares a los restantes.

Etanercept es una proteína recombinante humana dimérica. Está constituida por la unión de dos receptores solubles (p75) del TNF y la Fc de la IgG1 humana. Se une de forma irreversible 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. No induce la lisis de las células que expresan TNF transmembrana. El TNF- α está implicado en la proliferación de los 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. La dosis recomendada es de 25 o 50 mg dos veces a la semana durante 24 semanas de forma subcutánea¹². Nuestra serie de pacientes con etanercept es la más numerosa del estudio, al incluir 439 pacientes con psoriasis tratados con este biológico. Es por ello que podemos extraer conclusiones interesantes con respecto a su seguridad y, en especial, al hacerlo en comparación con otros estudios. De esta forma llama la atención, en primer lugar, la baja incidencia de reacciones cutáneas en el lugar de inyección, observadas sólo en el 3% y que se han descrito hasta en el 37% de los pacientes tratados con etanercept⁶ y en segundo lugar, de forma parecida a otros estudios, hemos evidenciado que la alteración analítica más frecuente es la aparición de

anticuerpos antinucleares, descritos a largo plazo en el 18,3% de pacientes¹³, aunque en nuestra serie sólo en el 3,18%. Respecto a las infecciones durante el tratamiento, estas aparecieron en el 8,2% de pacientes. Ninguna fue grave, siendo las infecciones de vías respiratorias superiores las más frecuentes, de forma similar a lo descrito en otros estudios¹⁴. Asimismo recogimos un único caso de neoplasia durante el tratamiento. En los últimos años se han comunicado inducciones y exacerbaciones de psoriasis por anti-TNF; en una serie de 127 casos descrita recientemente se produjeron tanto por infliximab (55,1%) y etanercept (27,6%) como por adalimumab (17,3%), siendo la psoriasis pustulosa palmoplantar la forma clínica más frecuente (40,5%)¹⁵. En nuestra serie este tipo de reacción paradójica la observamos en 4 pacientes tratados con etanercept y en tres con efalizumab.

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 el TNF- α . Se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la transembrana de TNF- α neutralizando su actividad. Provoca además la lisis celular mediada por complemento de las células que sintetizan el TNF- α . La dosis recomendada es de 5 mg/kg de peso en las semanas 0, 2 y 6, y después cada 8 semanas¹⁶. Uno de los resultados más llamativos de nuestro trabajo ha sido la alta incidencia de reacciones a la infusión de infliximab; un 34% de pacientes tratados presentó algún tipo de reacción tras la administración endovenosa, siendo la mayoría de casos reacciones agudas. En la literatura se han descrito este tipo de reacciones en un 3 a un 22% de los tratados con este anticuerpo monoclonal quimérico, siendo más frecuentes en caso de terapia intermitente¹⁷. En el documento de consenso de Puig et al del GEP se detallan los pasos a seguir ante este tipo de reacciones¹⁷. Respecto a las alteraciones analíticas observadas, además de la aparición de autoanticuerpos, en un 3,3% de nuestros pacientes se detectó incremento en las transaminasas, porcentaje inferior al descrito en otros estudios (20%)¹⁸. Hay que destacar que, a pesar de recoger un total de 25 infecciones (13,8% de pacientes), la mayoría fueron leves: una del tracto urinario y sólo un paciente desarrolló una tuberculosis pulmonar.

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humano con una elevada afinidad y especificidad por el TNF- α . De forma similar al infliximab, se une tanto a la fracción soluble del TNF- α como a la fracción unida a células, impidiendo su unión con los receptores de superficie p55 y p75 de las células diana, y bloqueando así la posterior activación de la cascada proinflamatoria. La dosis inicial recomendada de adalimumab es de 80 mg por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial¹⁹. Dado que adalimumab ha sido el biológico que se aprobó más recientemente, solo se han incluido 62 pacientes en la presente encuesta. Con respecto a los estudios previos podemos decir que la tasa de alteraciones analíticas (1,62%) e infecciones (8%) observadas han sido muy bajas²⁰.

A pesar de que nuestro estudio cuenta con las limitaciones propias de una encuesta, creemos que el hecho de haber sido contestada por dermatólogos de ámbito hospitalario, expertos en el uso de biológicos y miembros del GEP, le otorga un valor informativo indiscutible, máxime cuando se

trata del primer estudio de características similares acerca de seguridad de los biológicos publicado en España.

Es evidente que por las características metodológicas empleadas no podemos realizar comparaciones estadísticas entre los diferentes fármacos analizados. Con todo, y al tratarse de un volumen importante de pacientes, creemos que podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. Efalizumab presenta unos efectos secundarios diferentes al resto de biológicos, con mayor incidencia de cefalea y síndrome gripal asociado a su administración, así como un mayor número de artritis y exacerbación inflamatoria generalizada durante el tratamiento, además de rebotes tras el mismo.
2. Infliximab presenta un elevado porcentaje de reacciones a la infusión, en especial reacciones agudas. En este sentido, cabe destacar que estamos ante el fármaco que precisa una administración más supervisada, y es posible que haya diferencias de criterio entre los diferentes participantes en el estudio a la hora de definir los tipos de reacción.
3. Las alteraciones analíticas han sido en general poco importantes. Podemos dividir las en dos grandes grupos: leucocitosis entre los tratados con efalizumab y aparición de autoanticuerpos entre los pacientes tratados con anti-TNF.
4. En un total de 121 pacientes (12,24%) apareció algún tipo de infección. Lo más llamativo de nuestro estudio es que solo un paciente desarrolló una tuberculosis pulmonar durante el tratamiento con infliximab.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ferrándiz C. Nuevos tratamientos en la psoriasis. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:377-8.
2. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleisxe Jr AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(3 Pt 1):401-7.
3. Sterry W, Baker J, Boehncke WH, Bos JD, Chimenti S, Christophers E, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis; International Consensus Conference. *Br J Dermatol*. 2004;151:3-17.
4. Thaci D. Long-term data in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159(Suppl 2):18-24.
5. Gamo R, López -Estebanz JL. Terapia biológica y psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:1-17.
6. Puig L, Carrascosa JM, Daudén E, Sánchez-Carazo JL, Ferrándiz C, Sánchez- Regaña M, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave con agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:386-413.
7. 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.
8. Costanzo A, Peris K, Talamonti M, Di Cesare A, Concetta Fargnoli M, Botti E, et al. Long-term treatment of plaque psoriasis with efalizumab: an italian experience. *Br J Dermatol*. 2007;156(Suppl 2):17-23.

9. Antoniou C, Stefanaki I, Stratigos A, Avgerinou G, Stavropoulos P, Potouridou I, et al. The Greek experience with efalizumab in psoriasis from a University Dermatologic Hospital. *Br J Dermatol*. 2007;156(Suppl 2):12–6.
10. Selenko-Gebauer N, Karhoer F, Stingl G. Efalizumab in routine use: a clinical experience. *Br J Dermatol*. 2007;156(Suppl 2): 1–6.
11. Kragballe K. Efalizumab in the treatment of chronic plaque psoriasis: experiences from the largest psoriasis treatment centre in Denmark. *Br J Dermatol*. 2007;156(Suppl 2):7–11.
12. 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.
13. Tying S, Gorgon 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.
14. Ortonne JP, Griffiths C, Daudén E, Strohal R, Robertson D, Pedersen R, et al. Comparación de la eficacia y seguridad del tratamiento continuo e intermitente con etanercept en pacientes con psoriasis moderada a grave durante 54 semanas: estudio CRYSTEL. *Expert Rev Dermatol*. 2008;3:657–66.
15. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatol Treat*. 2009;20:100–8.
16. Reich K, Griffiths C, Barber 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.
17. 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.
18. Warren RB, Brown BC, Lavery D, Ashcroft DM, Griffiths CEM. Biologic therapies for psoriasis: practical experience in a UK tertiary referral centre. *Br J Dermatol*. 2008;160:162–9.
19. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, 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.
20. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:598–606.