

ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.elsevier.es/ad



Eficacia y seguridad a largo plazo de etanercept en la psoriasis

V. García-Patos Briones* y J. Mollet Sánchez

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Etanercept;
Terapia biológica;
Eficacia;
Seguridad

KEYWORDS

Psoriasis;
Etanercept;
Biological therapy;
Efficacy;
Safety

Resumen

Existen numerosos estudios que demuestran que etanercept es un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave a corto plazo. Sin embargo, la psoriasis es una enfermedad con curso crónico o recurrente, asociada a artritis y comorbilidades que merman la salud y la calidad de vida de los pacientes, requiriendo a menudo tratamiento a largo plazo, ya sea de forma continua o intermitente. Los datos disponibles sobre el empleo de etanercept como tratamiento de la psoriasis a largo plazo, incluso en dosis altas, demuestran un buen perfil de eficacia y seguridad. La mitad de los pacientes obtienen una mejoría PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) 75 durante tratamientos prolongados hasta a 96 meses. La respuesta PASI 75 es superior en pautas continuas que en pautas intermitentes (con pausas). La mayoría de los pacientes mantienen la respuesta a largo plazo, aunque en algunos se observa una disminución de la eficacia, como ocurre con otros inhibidores del factor de necrosis tumoral. La experiencia acumulada con etanercept en otras enfermedades inflamatorias crónicas también respalda este buen perfil de seguridad.

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

Long term efficacy and safety of etanercept in psoriasis

Abstract

There are many studies that have shown that etanercept is an effective and safe drug for the short-term treatment of moderate to severe psoriasis. However, psoriasis is a disease with a chronic or recurrent course associated to arthritis and comorbidities that diminish the patient's health and quality of life and that often requires either continuous or intermittent long-term treatment. The data available on the use of etanercept in the long-term treatment of psoriasis, even at high doses, have shown that it has a good efficacy and safety profile. Half of the patients obtained a 75% improvement on the Psoriasis Area and Severity Index (PASI-75) during prolonged treatments of up to 96 months. The PASI 75 response is higher in continuous regimes than in intermittent ones (with pauses). Most of the patients maintain the response at long-term, although a decrease in efficacy is observed in some of them, as occurs with other tumor necrosis factor inhibitors. Accumulated experience with etanercept in other chronic inflammatory diseases also supports this good safety profile.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vicente.briones@terra.es (V. García-Patos Briones)

Caso clínico

Un varón de 35 años, sin alergias medicamentosas conocidas, antecedentes patológicos ni familiares de interés ni hábitos tóxicos, estaba afecto de psoriasis en placas desde los 17 años. No tenía signos ni síntomas sugestivos de artritis. La enfermedad estaba constantemente activa si no recibía tratamiento sistémico, con mejorías discretas durante los meses de verano si se exponía al sol; había alcanzado un PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) máximo de 36, con lesiones que afectaban hasta el 70% de la superficie corporal. Durante más de 10 años había recibido múltiples tratamientos tópicos (corticoides, queratolíticos, alquitranes, derivados de la vitamina D, ditranol y emolientes), requiriendo tandas de puvaterapia, metotrexato (dosis de 15-20 mg/semana), ciclosporina A (3-4 mg/kg/día) y acitretino (0,6-0,7 mg/kg/día), con periodos intermedios de descanso terapéutico que motivaban la rápida reaparición de las lesiones. La fototerapia había sido eficaz, pero llevaba más de 90 sesiones acumuladas y era logísticamente incompatible con su horario laboral. La ciclosporina también con-

trolaba la psoriasis, pero había sido necesario mantener dosis entre 2 y 2,5 mg/kg/día para evitar las recaídas durante casi 3 años. El acitretino sólo convertía sus lesiones palpables en visibles, lo que era insuficiente para las expectativas del paciente y repercutía muy negativamente en su vida social y de pareja.

En diciembre del año 2004, al mes de reducir la dosis de ciclosporina A a 1 mg/kg/día, las lesiones se exacerbaron: el PASI era de 30 y la superficie corporal afectada aproximadamente del 60% (fig. 1A). Se le ofreció la posibilidad de comenzar tratamiento con etanercept, que fue aceptada por el paciente. Se realizaron pruebas intradérmicas con tuberculina (PPD), candidina y tricofitina; el PPD fue negativo, observándose una reacción superior a 5 mm de diámetro con los otros dos antígenos, lo que descartaba un PPD falsamente negativo. La radiografía de tórax fue normal, así como el hemograma, la bioquímica estándar y las serologías frente al virus de la hepatitis B y C y al virus de la inmunodeficiencia humana.

Inició tratamiento con Enbrel® 50 mg (dos inyecciones de 25 mg) dos veces a la semana. La tolerancia fue excelente,

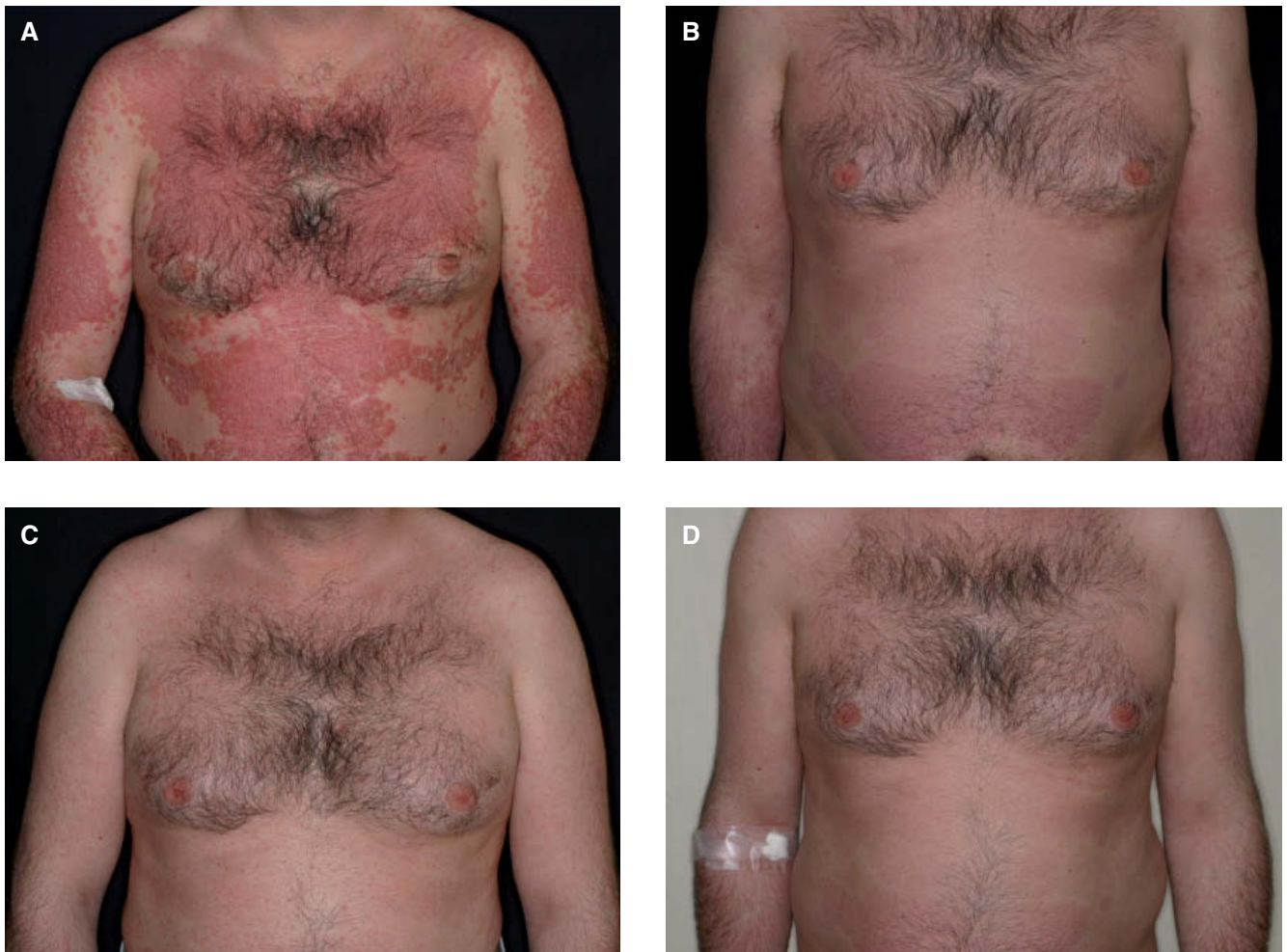


Figura 1 Evolución de la psoriasis: A. *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) basal 30. B. PASI de 4 a los 3 meses de tratamiento con etanercept 50 mg dos días por semana. C. Reaparición de psoriasis en gotas y pequeñas placas a las 9 semanas de interrumpir el tratamiento con etanercept (PASI 9). D. Respuesta excelente mantenida durante más de 4 años con una dosis semanal de etanercept de 50 mg (PASI 2).

salvo discretas molestias transitorias en los puntos de las primeras inyecciones que se autolimitaban en pocas horas. Los análisis a los tres meses no mostraron alteraciones significativas. El paciente estaba muy satisfecho con el resultado y el PASI era 4 (fig. 1B). Continuó con Enbrel® 25 mg dos días por semana hasta a los 6 meses, quedándose con un PASI 2. El paciente reconocía que ninguno de los tratamientos realizados previamente había logrado esta mejoría. Siguiendo las indicaciones de la ficha técnica vigente en ese momento se decidió interrumpir el medicamento; a las 9 semanas experimentó un rebrote de pápulas eritemato-escamosas que cubrían casi la totalidad de la superficie corporal, con un PASI de 9 (fig. 1C). Se reinició la medicación con 50 mg dos veces por semana, recuperando un PASI de 2 al cabo de 3 meses (fig. 1D). De mutuo acuerdo con el paciente se mantuvo tratamiento de mantenimiento con Enbrel® 50 mg en una dosis semanal (sustituyendo los dos pinchazos de 25 mg por uno de 50 mg cuando se comercializó esta presentación, con una eficacia similar en la mayoría de casos¹). A pesar de sufrir pequeñas oscilaciones de la enfermedad, el paciente ha mantenido la mejoría, con PASI inferior a 5 durante más de 4 años de administración continuada. La valoración global de la psoriasis por parte del paciente se ha mantenido entre 0 y 1 punto. Ocasionalmente ha precisado tratamiento tópico con corticoides potentes asociados a calcipotriol para controlar las placas de psoriasis pretibiales. La exploración física cutánea y general, así como los análisis (hemograma y bioquímica estándar) realizados trimestralmente no han puesto de manifiesto alteraciones significativas. La radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina se han repetido con una periodicidad anual y han sido normales o negativas. Ha padecido varios catarrros de vías respiratorias altas y un flemón dentario que han evolucionado satisfactoriamente con tratamiento sintomático y antibióticos más intervención odontológica, respectivamente.

Revisión bibliográfica

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria que afecta al 1,4% de la población española². En un porcentaje significativo de casos se asocia a artritis y comorbilidades que repercuten negativamente en la salud y en la calidad de vida de los pacientes. La mayoría de expertos consideran que debido a su curso crónico es necesario el tratamiento, intermitente o preferiblemente continuo, a largo plazo. Los tratamientos convencionales sistémicos, con limitada eficacia y sobre todo con una toxicidad acumulada bien conocida, no cubren las necesidades de estos pacientes, como ilustra el caso previamente descrito. En este contexto, existen ensayos clínicos bien diseñados y extensos que han demostrado que los tratamientos biológicos tienen perfiles de eficacia y seguridad excelentes a corto plazo, utilizándose como estándares las 12 y 24 semanas de tratamiento. Cada vez disponemos de más estudios sobre su eficacia y seguridad a medio y largo plazo que avalan su empleo como tratamiento de mantenimiento, cuya relación riesgo-beneficio parece más favorable que la de los tratamientos sistémicos clásicos. A este respecto, la experiencia acumulada de etanercept en artritis reumatoide supera a la de otros biológicos, sobre todo en lo referente a su seguridad^{3,4}.

Etanercept es un receptor del factor de necrosis tumoral α (TNF α), soluble, totalmente humano que se administra por vía subcutánea. Este agente biológico inhibe los efectos del TNF α , una citocina proinflamatoria que desempeña un papel crucial en la patogénesis de la psoriasis. Fue evaluado por primera vez en pacientes en 1992. Está aprobado por la *Food and Drugs Administration* (FDA) de Estados Unidos y por la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide moderada a grave, la artritis idiopática juvenil poliarticular moderada a grave, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante y la psoriasis en placas moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA. La pauta aprobada inicialmente para la psoriasis fue como tratamiento intermitente en ciclos de una duración máxima de 24 semanas. En 2009, la EMA ha ampliado sus indicaciones en la psoriasis, aprobando su posología en pauta continua y en niños a partir de los 8 años de edad afectados de psoriasis en placas crónica grave que no estén controlados o sean intolerantes a la fototerapia u otras terapias sistémicas. La posología recomendada de etanercept para pacientes con psoriasis es de 50 mg dos veces por semana durante 3 meses, seguida de una dosis de mantenimiento de 50 mg/semana. En los niños se emplean dosis de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg) una vez a la semana durante un periodo máximo de 24 semanas, con la opción de repetir ciclos de tratamiento si es preciso. Los pacientes que no responden (mejoría del PASI basal del 50%) a las 12 semanas deben interrumpir el tratamiento^{3,4}.

En dos estudios de fase II^{5,6} y otros dos de fase III^{7,8} controlados con placebo en pacientes con psoriasis en placas moderada a grave, etanercept logró un efecto clínico beneficioso y mostró un perfil de seguridad favorable a corto plazo (hasta 24 semanas). En las fases de ciego de los dos estudios de fase III^{7,8} se trató a los pacientes con etanercept durante 12 a 24 semanas con dosis que oscilaban entre 25 mg semanales y 50 mg dos veces por semana; la eficacia fue dependiente de la dosis, pero no se observaron efectos tóxicos dependientes de la misma.

Disponemos de varios estudios que evalúan la eficacia y seguridad de etanercept en tratamiento continuo para la psoriasis en placas moderada a grave más de 24 semanas. El estudio 117 es un ensayo de fase III⁹ aleatorizado y doble ciego, multicéntrico en EE.UU. y Canadá que evaluó la eficacia y seguridad de etanercept a dosis altas y a largo plazo en adultos con psoriasis moderada a grave. Se establecieron 3 fases: en una primera los pacientes fueron tratados durante 12 semanas con placebo (n = 307) o con etanercept 50 mg 2 veces por semana (n = 311); en una segunda fase abierta todos los pacientes recibieron etanercept 50 mg 2 veces por semana durante 84 semanas (464 de los 591 incluidos en esta fase completaron el periodo de tratamiento); en la tercera fase sólo continuaron los pacientes de EE.UU. (n = 201) y recibieron 50 mg una vez a la semana con la posibilidad de aumentar a 2 dosis semanales en las semanas 120 o 132 en ciertas situaciones definidas en el protocolo, hasta completar las 144 semanas. En el artículo de Tying et al⁹ se recogen los resultados hasta la semana 96.

La puntuación media del PASI basal fue 18,2, con una superficie corporal media afectada del 27,2%. Durante la fase

de doble ciego y las primeras 48 semanas del periodo abierto se suministró a los pacientes jeringas con etanercept reconstituido. A partir de la semana 48 en régimen abierto se entrenó a los pacientes y se les permitió reconstituir el etanercept en su domicilio. Se calcularon las tasas de acontecimientos adversos ajustadas por la exposición (incidencia ajustada por 100 pacientes-año de exposición).

Los pacientes respondieron a etanercept en un plazo de 2 semanas, con diferencias estadísticamente significativas en el PASI (valorado por el médico), el DLQI (*Dermatology Life Quality Index*, valorado por el paciente, con mejorías de al menos 5 puntos respecto al valor basal o con una puntuación de cero) y la valoración de la psoriasis por parte del paciente entre los grupos con etanercept y placebo en la semana 12. Los resultados fueron superponibles a los observados en estudios clínicos previos^{7,8,10}.

En la semana 24, tras 12 semanas de tratamiento abierto con etanercept, los pacientes del grupo placebo inicial tenían efectos clínicos beneficiosos comparables a los de los pacientes del grupo tratado inicialmente con etanercept (47,7% un PASI 75). Al avanzar ambos grupos en el periodo de régimen abierto, la mejoría del PASI alcanzó un máximo en la semana 48 (61,1-63% con PASI 75). Tres cuartas partes de los pacientes mantuvieron la buena respuesta a la semana 96, si bien en un pequeño subgrupo se observó una pérdida de eficacia durante el tratamiento a largo plazo. Esta disminución de eficacia puede ser atribuible al incumplimiento terapéutico entre las semanas 48 y 96, a limitaciones intrínsecas de la valoración del PASI o a factores propios de la psoriasis que justificarían su evolución independientemente del TNF. Por otro lado, algunos pacientes (17,4%) alcanzaron el PASI 75 de forma tardía, más allá de la semana 48. En la semana 96, aproximadamente un 51% de pacientes de ambos grupos tenían mejorías del PASI iguales o superiores al 75% respecto al valor basal y un 23% alcanzaban un PASI 90 o superior⁹.

Respecto al DLQI, más de tres cuartas partes (76,6%) de los pacientes tratados con etanercept frente a sólo el 39,6% de los que recibieron placebo se consideraron respondedores a la semana 12. En la semana 96, la mejoría del DLQI superó el 75% en ambos grupos (puntuaciones basales de 12,1-12,5 y puntuaciones finales de 3,5-3,7)⁹.

La tasa de acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves (7,7 acontecimientos por 100 pacientes-año), infecciones e infecciones graves (1,2 acontecimientos por 100 paciente-año) ajustada por la exposición fue similar en el grupo placebo que en los pacientes tratados con etanercept. Sólo las reacciones locales en el punto de inyección fueron más frecuentes en los pacientes tratados con etanercept que en el grupo placebo. En el grupo tratado desde el principio con etanercept, estas tasas fueron similares a las 12 y a las 96 semanas, indicando que la prolongación del tratamiento no aumenta la toxicidad del fármaco. Este perfil de seguridad es congruente con estudios anteriores que incluían pacientes tratados con 25 mg dos veces por semana⁵⁻⁸, uno de ellos con pauta continua de hasta 60 semanas¹¹. A diferencia de lo observado en pacientes con artritis reumatoide tratados de forma continua con etanercept durante periodos de hasta 5 años¹², la incidencia observada de carcinomas escamosos fue superior a la esperada en la población general de referencia; el riesgo se correlaciona con la gravedad de la psoriasis y la exposición

previa a fototerapia. Los datos a largo plazo de pacientes con artritis reumatoide tratados con etanercept durante periodos de hasta 8,2 años, con un total de 3.139 pacientes-año de exposición a etanercept (casi siempre a dosis de 25 mg dos veces por semana) apoyan el buen perfil de seguridad del fármaco, si bien las tasas de acontecimientos no infecciosos graves (14,8 acontecimientos por 100 pacientes-año) y de infecciones graves (4,2 acontecimientos por 100 pacientes-año) se incrementan algo con el tiempo¹³. La experiencia con etanercept con más de 15 años de utilización en diversas indicaciones, incluyendo ensayos clínicos y exposición global, supera los 153.057 pacientes-año⁴.

Se detectaron anticuerpos anti-etanercept en un 18,3% de pacientes al menos en una determinación durante el periodo de estudio. Estos anticuerpos no eran neutralizantes y carecían de efecto aparente sobre los perfiles de eficacia y seguridad de etanercept⁸.

En conclusión, los resultados de estos estudios confirman y amplían los perfiles de eficacia y seguridad de etanercept observados en estudios de menor duración y empleando dosis más bajas del medicamento. La exposición prolongada a 50 mg de etanercept dos veces por semana origina tasas de acontecimientos adversos y de infecciones ajustadas por la exposición similares a las de los pacientes que reciben placebo. Se observan mejorías de las medidas de la gravedad comunicadas por médicos y pacientes durante un máximo de 96 semanas de tratamiento continuo con etanercept⁸.

También están disponibles los resultados sobre eficacia y seguridad de la extensión de este estudio en EE. UU. entre las semanas 97 y 144¹⁴. Los 201 pacientes incluidos en este periodo del estudio recibieron 50 mg de etanercept una vez por semana, pudiendo aumentar a dos según la evolución; la tolerancia fue buena y no hubo evidencia de toxicidad acumulada. La tasa de efectos adversos fue similar a la de otros estudios a corto plazo. La mayoría de los pacientes incluidos en esta fase tenían una respuesta PASI 75 al finalizar la semana 96, lo que supone un claro sesgo de selección. Los pacientes con más peso, PASI y BSA (porcentaje de superficie corporal afectada [*body surface area*]) basales más elevados requirieron reiniciar dosis de 50 mg dos veces por semana. Un paciente con historia previa de cáncer cutáneo no melanoma y tratado previamente con fototerapia y múltiples tratamientos sistémicos (ciclosporina y metotrexato) desarrolló un melanoma.

Existe otro estudio (estudio 115) que valora el tratamiento continuo frente al intermitente a largo plazo (más allá de las 24 semanas)¹⁵. Recoge los pacientes de dos estudios previos de fase III^{7,8} que fueron incluidos en un estudio de extensión con una duración total de 2,5 años y recibieron una dosis semanal única de 50 mg de etanercept durante 12 semanas, con la posibilidad de doblar dicha dosis según unos criterios establecidos en el protocolo. En la extensión se reclutaron 912 pacientes que se analizaron en dos grupos: los que habían interrumpido el tratamiento durante 30 días o menos (mediana de 5 días) y aquellos que lo habían interrumpido más de 30 días. Ambos grupos de pacientes mostraron una mejoría sostenida del PASI y del *Physician Global Assessment* (PGA) después de 72 semanas de tratamiento: el 61% de los pacientes tratados con etanercept 50 mg una vez por semana alcanzó una respuesta PASI 75 en la semana 12 de extensión y el 60% mantenía PASI 75 en la semana 72. En el grupo de pacientes que necesitó doblar la dosis a

50 mg dos veces por semana, el 33% alcanzó una respuesta PASI 75 en la semana 12 y el 43% en la semana 72.

En un estudio europeo (estudio CRYSTEL)¹⁶ presentado el año 2008 que incluía a 720 pacientes también se evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento continuo frente al intermitente de la psoriasis moderada a grave con etanercept durante 54 semanas. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de tratamiento (continuo o con pausas). Los pacientes con tratamiento continuo recibieron etanercept 25 mg dos veces por semana, mientras que los del grupo de tratamiento con pausas recibieron etanercept 50 mg dos veces por semana durante un máximo de 12 semanas hasta que alcanzaron una puntuación PGA ≤ 2 (afectación leve, mínima o blanqueamiento); cuando recaían (PGA ≥ 3) volvían a recibir etanercept a dosis de 25 mg dos veces por semana hasta obtener una respuesta PGA ≤ 2 . El PGA promedio de los pacientes durante las 54 semanas del estudio fue significativamente menor en los que recibieron tratamiento continuo que en aquellos con terapia intermitente (1,98 frente a 2,51, respectivamente, $p < 0,001$). La puntuación PGA basal (3,6 en ambos grupos) disminuyó significativamente hasta la semana 54 con tratamiento continuo (1,9) o intermitente (2,4). El PASI promedio también disminuyó significativamente desde los valores basales hasta la semana 54 con tratamiento continuo (21,9 frente a 7,1) o intermitente (22,8 frente a 9,5). En resumen, este estudio demuestra que puede conseguirse una respuesta adecuada aproximadamente al año con ambas pautas de tratamiento, si bien la respuesta es superior con el tratamiento continuo. El impacto de la enfermedad sobre la calidad de los pacientes y la repercusión del tratamiento continuo e intermitente también fue evaluado con diferentes cuestionarios (DLQI, EQ-5D, HADS y SF-36)¹⁷. A las 54 semanas los pacientes que habían recibido tratamiento intermitente, y sobre todo los que habían recibido tratamiento continuo, habían mejorado significativamente las escalas de todos estos cuestionarios, demostrando una mejoría significativa de su calidad de vida.

Por último, otro estudio abierto canadiense¹⁸ evalúa la eficacia y la seguridad de etanercept en adultos con psoriasis moderada a grave a largo plazo. Se incluyeron pacientes procedentes de tres ensayos clínicos previos, durante los cuales los pacientes habían recibido placebo en las 12 primeras semanas, 25 o 50 mg de etanercept una vez por semana o 50 mg de etanercept dos veces a la semana; su duración había oscilado entre 1 y 2,5 años. Se incluyeron 383 pacientes, con un seguimiento adicional durante 1 a 2 años. Globalmente, los pacientes habían recibido etanercept durante un tiempo acumulado de 2 a 4,6 años, lo que equivale a una exposición a etanercept de 1.169,5 pacientes-año. Siguiendo la práctica clínica habitual, algunos pacientes habían interrumpido transitoriamente (media, 6,4 semanas; rango, 0-43,6 semanas) el tratamiento antes de entrar en este estudio de extensión. La pauta de tratamiento fue de 50 mg semanales (8,4% de pacientes) o de 50 mg dos veces por semana (91,6%). En conjunto, un 19,8% de pacientes salieron del estudio (10,7% retiraron su consentimiento, 2,3% por progresión de la psoriasis y sólo un 1,3% por acontecimientos adversos infecciosos). La valoración global por parte del médico (PGA) fue 0, 1 o 2 en 328 pacientes (85,6%) tras 24 semanas de tratamiento con etanercept y un 67,1% (222/331) mantuvieron esta respuesta

tras un tiempo acumulado de 3,5 años de comenzar el primer estudio. Se detectaron un total de 30 acontecimientos adversos graves en 26 pacientes (6,8%). El investigador consideró que uno de estos adversos (dolor torácico) estuvo relacionado con la medicación. Otros acontecimientos adversos graves incluían 5 infecciones (0,43 casos por 100 pacientes-año) y 5 alteraciones cardíacas (0,43 casos por 100 pacientes-año). Las infecciones correspondían a apendicitis, bronquitis, celulitis, diverticulitis y meningitis vírica; las alteraciones cardíacas eran arteriopatía coronaria (3 casos), arritmia (1) e insuficiencia cardíaca crónica (1). También se observaron un caso de muerte súbita de causa desconocida, un carcinoma basocelular y un carcinoma escamoso. No hubo ningún caso de tuberculosis, lupus eritematoso sistémico, enfermedades desmielinizantes ni linfomas. Los autores concluyen que etanercept tiene una eficacia mantenida para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave y un perfil de seguridad favorable a largo plazo, sin detectarse toxicidad acumulada ni nuevas señales de alerta al cabo de hasta 4,6 años de utilización en esta población canadiense.

Puntos clave

- Los perfiles de eficacia y seguridad de etanercept a largo plazo (96 y 144 semanas), incluso con tratamiento continuo a dosis de 50 mg dos veces por semana, son similares a los observados en estudios de menor duración y empleando dosis más bajas del medicamento.
- El tratamiento continuo con etanercept a dosis de 50 mg dos veces por semana consigue una respuesta PASI 75 en un 51% de pacientes a las 96 semanas.
- La eficacia de etanercept a largo plazo se mantiene en más de tres cuartas partes de los pacientes durante el tratamiento continuo a largo plazo.
- Más allá de las 24 semanas, tanto con el tratamiento continuo como intermitente (discontinuo) con etanercept se consiguen resultados óptimos, si bien son superiores con la administración continua.

Conflicto de intereses

V. García-Patos Briones y J. Mollet Sánchez han participado en ensayos clínicos, han efectuado asesorías, han recibido honorarios por conferencias, o financiación para asistir a actividades de formación con el patrocinio de Wyeth, Merck-Serono, Abbott, Schering-Plough y Janssen-Cilag.

Bibliografía

1. Van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol*. 2008;159:1177-85.
2. Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:20-3.

3. Alwawi EA, Krulig E, Gordon KB. Long-term efficacy of biologics in the treatment of psoriasis: what do we really know? *Dermatol Ther.* 2009;22:431-40.
4. Puig L, Carrascosa JM, Daudén E, Sánchez-Carazo JL, Ferrándiz C, Sánchez-Peña M, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave con agentes biológico. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:386-413.
5. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet.* 2000;356: 385-90.
6. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003; 139:1627-32.
7. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349:2014-22.
8. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, et al; Etanercept Psoriasis Study Group. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005;152:1304-12.
9. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Bunn M, Jahreis A. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2007;143:719-26.
10. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet.* 2006;367:29-35.
11. Krueger GG, Elewski B, Papp K, Wang A, Zitnik R, Jahreis A. Patients with psoriasis respond to continuous open-label etanercept treatment after initial incomplete response in a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54 Supl 2:S12-9.
12. Lebwohl M, Blum R, Berkowitz E, Kim D, Zitnik R, Osteen C, et al. No evidence for increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept for up to 5 years. *Arch Dermatol.* 2005;141:861-4.
13. Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC, Kremer JM, Martin RW, Schiff MH, et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. *J Rheumatol.* 2006;33:854-61.
14. Tying S, Poulin Y, Langley RG, Gordon K, Gottlieb AB, Chiou CF, et al. Safety and efficacy profiles of etanercept for up to 144 weeks in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Washington: AAD; 2007. p. 2731.
15. Elewski B, Leonardi C, Gottlieb A, Strober B, van de Kerkhof P, Ortonne JP, et al. Sustained long-term clinical efficacy and safety for up to 2.5 years of etanercept in patients with psoriasis. P2908. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54 Supl 3:AB225.
16. Ortonne JP, Griffiths CEM, Strohal R, Estojak C, Robertson D, Molta C. Efficacy and safety of continuous versus intermittent etanercept in patients with moderate to severe psoriasis over 54 weeks: improved efficacy demonstrated in the CRYSTEL Study. 5th EADV Spring Symposium. Istanbul, 22-25 May, 2008.
17. Dauden E, Griffiths CEM, Ortonne JP, Kragballe K, Molta CT, Robertson D, et al. Improvements in patients-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1374-82.
18. Papp K, Bissonnette R, Luong T, Poulin Y. Assessment of the long-term safety and efficacy of etanercept for the treatment of psoriasis in an adult Canadian population. Washington: AAD; 2007. p. 3314.