

Efalizumab: ¿un tratamiento seguro para una enfermedad crónica?

E. Daudén^a y M.J. Oñate^b

Servicio de Dermatología. ^aHospital Universitario la Princesa. ^bCentro de Especialidades de Fuencarral. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Resumen. La psoriasis es una enfermedad crónica con un impacto muy negativo en la calidad de vida de aquéllos que la padecen. Por ello se precisan terapias que permitan un control satisfactorio de la enfermedad a largo plazo y mantengan un buen perfil de seguridad. Efalizumab cumple ambos requisitos. En este artículo se revisan los riesgos potenciales que conlleva la terapia con efalizumab, en particular el síndrome agudo de tipo gripal, alteraciones en los datos de laboratorio (leucocitosis, linfocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica, elevación de la fosfatasa alcalina y bioquímica hepática), infecciones, neoplasias, alteraciones cutáneas relacionadas con la psoriasis (erupción papulosa localizada, erupción inflamatoria generalizada, cambios en la morfología de la psoriasis, fenómeno de rebote), manifestaciones articulares, la polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda y las reacciones de hipersensibilidad. También se repasan las contraindicaciones, la presencia de anticuerpos anti efalizumab, sus interacciones medicamentosas, el uso de vacunas y la relación con el embarazo y la lactancia. Una selección adecuada del paciente, la información detallada al mismo de los beneficios y riesgos y un correcto conocimiento de los potenciales efectos adversos por parte del facultativo son los requisitos indispensables para realizar un uso adecuado de efalizumab en terapia continua a largo plazo.

Palabras clave: efalizumab, psoriasis, terapia biológica, efectos adversos, toxicidad.

IS EFALIZUMAB A SAFE TREATMENT FOR A CHRONIC DISEASE?

Abstract. Psoriasis is a chronic disease that has a very negative impact on the quality of life of those suffering it. Therefore, treatments that make it possible to satisfactorily control the disease in the long term and maintain a good safety profile are needed. Efalizumab fulfills both requirements. In this article, the potential risks involved in treatment with efalizumab, specifically the acute flu-like syndrome, alterations in laboratory data (leukocytosis, lymphocytosis, thrombocytopenia, hemolytic anemia, elevation of alkaline phosphatase and hepatic biochemistry), infections, neoplasms, skin disorders related with psoriasis (localized papular rash, generalized inflammatory rash, changes in the morphology of psoriasis, rebound phenomenon), joint manifestations, acute inflammatory polyradiculoneuropathy and hypersensitivity reactions are reviewed. The contraindications, presence of anti-efalizumab antibodies, their drug interactions, use of vaccines and relationship with pregnancy and breast-feeding are also discussed. An adequate selection of the patient, detailed information to the patient on the benefits and risks and correct knowledge of the potential adverse effects by the clinician are essential requirements for satisfactory use of efalizumab in long-term continued therapy.

Key words: efalizumab, psoriasis, biological therapy, adverse effects, toxicity.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad crónica de alta prevalencia con un impacto muy negativo en la calidad de vida de las personas que la padecen, similar a enfermedades tan relevantes como la cardiopatía isquémica o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Desgraciadamente, en la actualidad no disponemos de medidas curativas para la psoriasis, por lo que los tratamientos actuales van dirigidos a un alivio sintomático y a mejorar la mencionada calidad de vida

Correspondencia:
Esteban Daudén Tello.
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario la Princesa.
C/ Diego de León, 62.
28006 Madrid. España.

estebandauden@medynet.com

con una perspectiva a largo plazo. Para ello, en los últimos años se ha venido disponiendo de medicamentos que permiten alcanzar estos objetivos en los casos moderados y graves. La llamada terapia sistémica convencional o clásica cuenta con medicamentos generalmente muy eficaces. Sin embargo, no siempre son bien tolerados, especialmente cuando se utilizan a largo plazo. Son bien conocidas las posibles hepatotoxicidad, mielotoxicidad y teratogenia del metotrexate, la nefrotoxicidad y la capacidad de elevar la tensión arterial de la ciclosporina, la dramática teratogenia, la hepatotoxicidad y la capacidad hiperlipemiente del acitretino y el fotoenvejecimiento y el riesgo de cáncer cutáneo inducidos por la fototerapia, condiciones que obligan a controlar la dosis total de metotrexate o al uso intermitente en ciclos cortos de la ciclosporina, entre otros, y a regímenes terapéuticos basados en la terapia rotacional, secuencial o combinada a dosis bajas, todo ello junto a una muy estrecha monitorización farmacológica.

Debido a estas limitaciones, la búsqueda de un tratamiento ideal ha sido objeto de numerosos investigadores. Se trataría de conseguir fármacos eficaces, seguros, que facilitasen el cumplimiento terapéutico, que no perdiesen eficacia con el tiempo, no tuvieran toxicidad en órganos diana ni efecto acumulativo, de manera que no fuera preciso emplearlos en terapias rotacionales o intermitentes, sino de forma continua. En suma, que se empleasen con cierta tranquilidad a largo plazo. Pues bien, el conocimiento de la patogenia de la psoriasis ha permitido el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas que cumplen con cierta aproximación los objetivos anteriormente citados, especialmente en temas de seguridad¹. Se trata de la terapia biológica. De hecho el objetivo último de la investigación de estos fármacos no iba tan dirigido a obtener máxima eficacia, que en cierto modo ya se logra con la terapia clásica, como a obtener una terapia segura en la administración a largo plazo, objetivo conseguido en un amplio número de casos, si bien todavía se necesita información relativa a períodos más prolongados de uso²⁻⁵. En la actualidad disponemos de varios fármacos biológicos comercializados, los antagonistas del factor de necrosis tumoral y efalizumab. Efalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la molécula CD11a, subunidad alfa de la molécula de adhesión LFA-1, inhibiendo, por tanto, la activación, adhesión y migración de la célula T⁶. Diferentes estudios han demostrado que reduce de forma significativa la actividad de la enfermedad en pacientes con psoriasis crónica en placas moderada-grave y que su eficacia se mantiene a largo plazo⁷⁻⁹. El conocimiento de la potencial toxicidad que conlleva su uso prolongado y que nos permita contestar a la pregunta que se plantea en el título es el objetivo del presente artículo en el cual se van a revisar todos aquellos aspectos relativos a seguridad en los que interviene efalizumab. Conocer su eficacia y sus riesgos permitirá un mejor uso del fármaco y, por tanto, optimizar el tratamiento.

Datos generales sobre seguridad de efalizumab

La experiencia con efalizumab (Raptiva®) data ya de 10 años y desde 1997 se han tratado más de 40.000 pacientes. Se encuentra disponible en el mercado de la Unión Europea desde noviembre de 2003 y se considera que su exposición acumulativa a nivel mundial en abril de 2007 incluía aproximadamente 28.000 pacientes-año¹⁰.

Sin duda, los ensayos clínicos controlados aportan la más amplia base informativa para determinar la naturaleza y la frecuencia de efectos adversos relacionados con efalizumab. Ahora bien, dado que estos estudios se llevan a cabo en condiciones muy variadas, la frecuencia de los efectos secundarios observados con un fármaco no se pueden comparar con los obtenidos en ensayos clínicos de otros fármacos o los porcentajes observados en la práctica clínica habitual. Con esta matización, se puede afirmar que efalizumab es un fármaco en general bien tolerado en el tratamiento de la psoriasis tanto en estudios a corto como a medio plazo¹¹⁻²¹. Pero también se dispone de información relativa a estudios a largo plazo, hasta 36 meses, llevados a cabo mediante terapia continua en los cuales no se han observado diferencias significativas con los hallazgos a corto plazo en temas de seguridad^{7,22-24}. En estudios controlados no existen diferencias significativas con respecto al grupo placebo ni en la incidencia, ni en la naturaleza de efectos adversos excepto en la aparición de síntomas de tipo gripal durante las primeras inyecciones de efalizumab^{25,26}. No se han objetivado cambios significativos en los signos vitales. Tanto los efectos adversos graves, como los no graves, infecciones o reacciones de hipersensibilidad se describen en porcentajes muy bajos comparables a aquéllos que reciben placebo y muy raramente son motivo de suspensión del tratamiento. La pauta intermitente, con retratamiento en caso de rebrote de la enfermedad, no supone una mayor toxicidad, pues, por otra parte, ésta es similar a los pacientes que reciben efalizumab por primera vez^{27,28}.

Sin embargo, el conocimiento de la toxicidad de un fármaco no puede basarse exclusivamente en la información obtenida de los ensayos clínicos controlados. Son de vital importancia los datos aportados por estudios abiertos a largo plazo, la vigilancia farmacológica tras la comercialización, los registros de fármacos y la experiencia personal de los investigadores en situaciones de práctica clínica habitual. En este sentido, publicaciones de diferentes autores reflejan el buen perfil de seguridad del fármaco²⁹⁻³³.

Efectos adversos descritos durante el tratamiento con efalizumab

Conocer los potenciales efectos adversos de un fármaco supone realizar un mejor manejo del mismo. Por ello, en las

Tabla 1. Efectos adversos asociados a la terapia con efalizumab

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 100)	Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Muy raros (< 1/10.000)	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infecciones leves					Meningitis aséptica ^a Infecciones graves ^a
Sangre y sistema linfático	Leucocitosis y linfocitosis		Trombocitopenia			Anemia hemolítica ^a
Sistema inmunológico		Reacciones de hipersensibilidad				
Sistema nervioso						Polirradiculoneuropatía inflamatoria ^a
Aparato respiratorio						Neumonitis intersticial ^a
Piel		Alteraciones relacionadas con la psoriasis	Urticaria			Eritema multiforme ^a
Músculo-esquelético		Artralgias Artritis psoriásica				
Alteraciones generales	Síntomas pseudogripales	Dolor de espalda Astenia	Reacciones en el lugar de inyección			
Analítica		Elevación de fosfatasa alcalina y de transaminasas				

Modificada de ficha técnica de producto⁶⁰.

^aReacciones adversas identificadas durante la vigilancia poscomercialización.

siguientes líneas vamos a revisar aquellas situaciones descritas durante el tratamiento con efalizumab, cuyo papel causal puede estar claramente definido o no (tabla 1).

Síndrome agudo de tipo gripal

La aparición de síntomas agudos de tipo gripal como cefalea, escalofríos, mialgias, fiebre o náuseas se ha descrito frecuentemente asociado a la administración de efalizumab. De hecho, como ya ha sido comentado previamente, es prácticamente el único efecto adverso que presenta una incidencia significativamente superior a placebo en ensayos clínicos. La incidencia de estas reacciones en estudios controlados a 12 semanas es de aproximadamente el 41% en los pacientes tratados con efalizumab y el 24% en el grupo placebo. Aparecen sobre todo tras las dos primeras dosis de administración del fármaco y disminuyen de frecuencia con el tiempo. A partir de la tercera dosis, su frecuencia es similar a la de los pacientes que reciben placebo. Según datos facilitados por Scheinfeld, tras la primera dosis aparecen uno o más de los síntomas reseñados en el 29% de los tratados con efalizumab frente al 15% en los pacientes que

reciben placebo. Tras la tercera dosis tan sólo aparecen en el 4% en el grupo de efalizumab y en el 3% en el grupo placebo³⁴. Suelen aparecer en los dos días siguientes a su administración, están relacionadas con la incidencia y la severidad de la dosis aplicada, su aparición no se correlaciona con la respuesta clínica³¹, suelen ser leves o moderadas cuando la dosis inicial es de 0,7 mg/kg, y menos del 1% necesita suspender el tratamiento por este motivo. Su mecanismo no está claro. En general son reacciones fáciles de manejar, precisando sólo ocasionalmente analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos.

Alteraciones de los datos de laboratorio

Se han descrito diferentes alteraciones en las pruebas analíticas. Las más destacadas son:

Leucocitosis

Se ha detectado en un 26% de los pacientes, a veces tan precozmente como a los 7 días de iniciar el tratamiento, persistiendo durante todo el transcurso del mismo. Los

valores regresan a la normalidad una vez suspendido efalizumab.

Linfocitosis

En estudios clínicos controlados con placebo, entre el 40 y el 50% de los pacientes desarrolla una linfocitosis asintomática mantenida durante el tratamiento. Se trata de elevaciones entre 2,5 y 3,5 veces el límite superior de la normalidad, retornando a los valores basales al interrumpir el tratamiento³⁵⁻³⁸. La linfocitosis se desarrolla a costa tanto de las células B como de las T o las NK. Se relaciona con el mecanismo de acción de efalizumab, de manera que aumentan los linfocitos circulantes al verse inhibido el tráfico de células T del torrente sanguíneo al foco inflamatorio cutáneo³⁹.

Elevación de neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos en sangre periférica

Ocasionalmente se ha detectado un aumento de las cifras absolutas de otras poblaciones leucocitarias en sangre periférica.

Anemia hemolítica autoinmune

En ensayos clínicos y estudios poscomercialización se han descrito casos aislados de anemia hemolítica autoinmune grave durante el tratamiento con efalizumab. Aparecen tras 4-6 meses del inicio del tratamiento. No existe una clara relación causal, por lo que se recomienda la realización de controles periódicos.

Trombocitopenia

La trombocitopenia es un efecto adverso poco frecuente pero que ha suscitado mucha atención en la literatura. Se han detectado cifras de plaquetopenia severa (menor o igual a 52.000 células/ μ ml) en el 0,3% de los pacientes tratados con efalizumab en ensayos clínicos. La mayor parte de los pacientes descritos había recibido otras medicaciones (fenitoína, ácido valproico, cefalexina) o padecían enfermedades concomitantes (enfermedad de Graves) conocidas por su capacidad de producir plaquetopenias. A veces se asocia a signos clínicos como equimosis, hematomas, hipermenorrea o hemorragia rectal. Suele iniciarse entre las 8-16 semanas después de la primera dosis de efalizumab^{34,40} aunque a veces aparece más tarde, hasta un año tras el inicio. Incluso puede detectarse tras la interrupción del tratamiento. El nivel mínimo de la cifra de plaquetas se suele producir entre las 12-72 semanas después de la primera dosis. Generalmente es reversible al suspender el tratamiento o añadir corticoides. No está clara la responsabilidad de efalizumab. Se cree que tiene un origen autoinmune al haberse encontrado anticuerpos anti plaquetarios en algu-

nos casos⁴¹. Para su detección precoz se recomienda vigilar mensualmente la cifra de plaquetas durante los primeros 3-4 meses, y posteriormente cada 3 meses durante todo el transcurso del tratamiento⁴⁰.

Elevación de la fosfatasa alcalina

En ensayos clínicos controlados se ha observado una elevación de la fosfatasa alcalina en el 4,5% de los tratados con efalizumab frente a un 1% en el grupo placebo. Las cifras suelen situarse entre 1,5 y 3 veces superior a la basal y se normalizan al suspender el tratamiento. La elevación se produce sobre todo a costa de la isoenzima hepática y menos de la intestinal. Se desconoce su significado clínico.

Elevación de las enzimas hepáticas

Se ha observado en el 5,7% del grupo de efalizumab y en el 3,5% de los tratados con placebo. Es asintomática y los valores se normalizan al suspender el tratamiento.

Otros

Se han descrito casos aislados de pancitopenia⁴², elevación del fibrinógeno, la glucosa, etc. Su significado clínico es incierto.

Infecciones

Efalizumab es un inmunomodulador selectivo que modifica la función del linfocito T y puede afectar al sistema inmune del huésped frente a las infecciones. Podría, en teoría, incrementar el riesgo o la gravedad de infecciones, o favorecer la reactivación de infecciones latentes o infecciones oportunistas. Sin embargo, en el análisis global de varios ensayos clínicos a 12 semanas, la incidencia global de infecciones en pacientes tratados con efalizumab es del 28,6% frente al 26,3% de aquéllos que recibieron placebo^{17,43}. Tampoco se han encontrado diferencias significativas en estudios a más largo plazo^{7,43}. En el estudio controlado *Clinical Experience Acquired with Raptiva* (CLEAR) la incidencia de infecciones es ligeramente superior en los pacientes tratados con efalizumab¹⁸.

Las infecciones que aparecen en el transcurso del tratamiento con efalizumab suelen ser leves o moderadas¹⁷, y generalmente consisten en infecciones de las vías respiratorias superiores, gastroenteritis o herpes simple orofacial. No se ha descrito un aumento de las infecciones clásicas asociadas a inmunosupresión. No parece existir una correlación entre la dosis de efalizumab y la incidencia de infección (en estudios controlados con placebo, la incidencia de infección en pacientes que recibieron 1 mg/kg/semana era del 28,9% frente al 28% en pacientes con 2 mg/kg/semana). Se han

descrito ocasionalmente casos de infecciones graves como neumonía, celulitis, sepsis, abscesos, sinusitis, bronquitis, gastroenteritis, siempre en porcentajes no superiores significativamente a los grupos placebo. Estudios *postmarketing* han detectado casos aislados de tuberculosis y fascitis necrotizante³⁴. Es muy raro tener que suspender el tratamiento con motivo de infecciones (1%)⁴². En evaluaciones tras la suspensión de la terapia con efalizumab tampoco se han encontrado diferencias en la incidencia de infecciones respecto a las 12 semanas iniciales de tratamiento (0,7% frente a 0,4%)⁴³.

En una revisión de los estudios controlados y no controlados, Scheinfeld comenta que, en las primeras 12 semanas de tratamiento, la proporción de infecciones serias que aparecen en pacientes en tratamiento con efalizumab es del 0,4% frente al 0,1% en el grupo placebo y la incidencia de hospitalización por infección es de 1,6 por 100 pacientes/año (efalizumab) en contraste con 1,2 por 100 pacientes/año para el grupo placebo³⁴. En base a los datos mencionados se recomienda que:

1. No se debe iniciar el tratamiento con efalizumab en pacientes con infecciones serias clínicamente activas.
2. Efalizumab debe utilizarse con precaución en pacientes con infecciones crónicas o historia de infecciones recurrentes clínicamente significativas.
3. Los pacientes que desarrollen una infección durante el tratamiento con efalizumab deben ser controlados y, en función de la gravedad, debe interrumpirse o no el tratamiento temporalmente hasta la resolución de la infección.

Neoplasias

De sumo interés es el trabajo publicado por Leonardi et al¹³. En él realizan una detallada revisión de la aparición de neoplasias durante el tratamiento con efalizumab en ensayos clínicos (varios estudios fase III controlados con placebo y estudios clínicos abiertos) y comparan los resultados con la incidencia que presentan los pacientes que recibieron placebo, los pacientes con psoriasis correspondientes a cohortes externas y la incidencia esperada en la población general de Estados Unidos. El análisis refleja que los pacientes tratados con efalizumab y los tratados con placebo tienen una incidencia similar de neoplasias, incluyendo procesos linfoproliferativos, tumores sólidos, melanoma y cáncer cutáneo no melanoma. Y que la incidencia de cáncer cutáneo no melanoma, incluyendo carcinomas basocelulares y carcinomas epidermoides en estas poblaciones (efalizumab o placebo) es superior a la de las poblaciones externas a los estudios. Por ello, concluyen que el tratamiento con efalizumab no aumenta el riesgo de neoplasia. La diferencia observada relativa al cáncer cutáneo no melanoma podría ser debida a sesgos relacionados con la metodología de los ensayos clínicos. Añaden la necesidad de realizar

nuevos estudios que determinen si existe alguna relación entre la terapia con efalizumab y el cáncer cutáneo no melanoma superior a la incidencia observada en los pacientes con psoriasis. Selenko-Gebauer et al indican que la incidencia de cáncer cutáneo no melanoma en pacientes tratados con efalizumab podría estar elevada en relación con los signos de daño solar y/o la historia de tratamiento con PUVA³³.

Dentro de las neoplasias descritas se encuentra el cáncer cutáneo no melanoma (lo más frecuente) y casos aislados de linfomas, carcinoma de colon, carcinoma de pulmón, melanoma o cáncer cervical⁴⁴, entre otros. En una excelente revisión, Scheinfeld confirma que la incidencia global y específica de cáncer es equivalente a placebo. La tasa global de neoplasias por 100 pacientes/año es de 1,6 en el grupo placebo y de 1,8 en el grupo tratado con efalizumab. Exceptuando el cáncer cutáneo no melanoma, la incidencia de neoplasias linfoproliferativas, de tumores sólidos no cutáneos y de melanoma es equivalente a la esperada en la población general y en los pacientes con psoriasis. Estos resultados se basan en estudios con pacientes que han recibido 1, 2 y 4 mg/kg, sin que se hayan confirmado diferencias incluso al emplear las dosis más altas³⁴. Tampoco se ha objetivado un aumento en la incidencia de neoplasias en estudios llevados a cabo a largo plazo (36 meses) en terapia continua. No obstante, se aconseja interrumpir el tratamiento con efalizumab en aquellos pacientes que desarrollen un cáncer mientras siguen el tratamiento.

Alteraciones cutáneas relacionadas con la psoriasis

El uso creciente de efalizumab está permitiendo describir alteraciones cutáneas relacionadas con la psoriasis⁴⁵. Entre ellas se incluyen:

Erupción papulosa localizada

También denominada erupción papulosa transitoria localizada o psoriasis papulosa asociada a efalizumab. Consiste en la aparición de pápulas de 2 a 4 mm y placas inflamatorias en zonas previamente no afectadas de psoriasis⁴⁶⁻⁴⁸. Aparece generalmente en las primeras semanas o meses de iniciar el tratamiento con efalizumab⁴⁷. Las localizaciones más características son el cuello, el tronco y áreas de flexión, si bien cualquier zona puede verse afectada (figs. 1 y 2). Curiosamente las placas originales mantienen la mejoría obtenida hasta la aparición de la erupción. No se correlaciona con la respuesta clínica, de manera que aparece tanto en respondedores como en no respondedores³¹. Tan sólo una minoría evolucionan hacia un brote inflamatorio generalizado⁴⁶.

En la mayoría de las ocasiones las lesiones se resuelven espontáneamente o con el uso de corticoides tópicos. Ini-



Figura 1. Erupción papulosa localizada. Paciente de 67 años con psoriasis crónica en placas tratado con efalizumab. Durante el tratamiento presentó lesiones eritematoescamosas y costrosas de predominio en axilas.

cialmente se debe mantener el tratamiento con efalizumab dado que la mayoría de los pacientes controlan correctamente su psoriasis a largo plazo. Histológicamente se aprecian cambios característicos de lesiones iniciales de psoriasis⁴⁷. Hassan et al, en 4 pacientes, observan la activación de varias poblaciones leucocitarias incluyendo las células T, las células dendríticas, los neutrófilos y los macrófagos⁴⁷. Lowes et al describen 15 pacientes psoriásicos con este tipo de erupción durante el tratamiento con efalizumab; detectan un aumento de las células CD11b+, CD11c+ e iNOS+ en las pápulas, con escasas células T CD3+. Resulta difícil interpretar la naturaleza de estas erupciones. Los autores sugieren que estas pápulas pueden representar un tipo peculiar de reacción inflamatoria “mecánica”, observable exclusivamente en un contexto de bloqueo de la molécula CD11a y no durante el proceso natural de la enfermedad⁴⁹.

Erupción inflamatoria generalizada

Consiste en el empeoramiento de la psoriasis preexistente con lesiones muy inflamatorias diseminadas (fig. 3)^{48,50}. Las placas originales se activan y pueden aparecer nuevas lesiones eritematosas, edematosas, con escaso componente escamoso. Su incidencia ronda el 6% de los pacientes⁴⁶, aparece generalmente entre las primeras 6 a 10 semanas de tratamiento, especialmente en aquéllos no respondedores. A veces puede ser desencadenada por infecciones³³. Ante su aparición se pueden adoptar diferentes actitudes:

1. Asociar un ciclo corto de terapia sistémica concomitante (metotrexate, ciclosporina, etc.) durante unas semanas, manteniendo efalizumab, hasta controlar la situación. Posteriormente continuar con efalizumab en



Figura 2. Erupción papulosa localizada. Paciente de 63 años que presentó numerosas pápulas y placas eritematoedematosas en flexuras.



Figura 3. Erupción inflamatoria generalizada. Brote agudo de lesiones eritematoescamosas, muy pruriginosas de forma diseminada.

monoterapia^{46,51}. También se han obtenido resultados satisfactorios asociando fototerapia con ultravioleta B de banda estrecha⁵².



Figura 4. Psoriasis en gotas en paciente con psoriasis previa en placa con buena respuesta al tratamiento con efalizumab.

2. En determinados casos puede ser precisa la suspensión del tratamiento con efalizumab y pasar directamente a otra terapia sistémica.

Cambios en la morfología de la psoriasis

Durante el transcurso del tratamiento se puede observar un cambio en la morfología de la psoriasis. A partir de una psoriasis en placas aparecen lesiones de otras formas clínicas que el paciente no había presentado con anterioridad, generalmente manteniendo la mejoría de las placas originales. Se trata de lesiones de psoriasis pustuloso (generalmente palmoplantar), en gotas, invertido o incluso eritrodérmico (figs. 4 y 5)^{17,45,48}. Puede observarse en pacientes respondedores y no respondedores.

Rebote

El fenómeno de rebote es bien conocido. Consiste en un empeoramiento de la psoriasis que va más allá de la situación pretratamiento en que se encontraba el paciente antes de recibir efalizumab, o bien un cambio de morfología como el citado en el párrafo anterior, pero tras interrumpir el tratamiento, no durante el mismo^{45,53,54}. Su incidencia se encuentra entre el 5³³ y el 14%⁵⁵ y aparece tanto en res-



Figura 5. Aparición *de novo* de psoriasis pustulosa palmoplantar en paciente con psoriasis previa en placas.

pondedores como en no respondedores, si bien aparece más frecuentemente en estos últimos⁵⁶. Se ha planteado el paso a una terapia de transición (a elección del facultativo) durante 12 semanas tras la suspensión de efalizumab, especialmente en no respondedores, para evitar este fenómeno⁵⁶. Esta medida no sería necesaria tras la interrupción del tratamiento con efalizumab en respondedores.

Manifestaciones articulares

Se han descrito casos de artralgiás y artritis durante el tratamiento con efalizumab o incluso después de su interrupción. Puede tratarse de manifestaciones articulares *de novo* o bien de la exacerbación de una artritis psoriásica preexistente⁵⁷. La clínica es muy variada, pudiendo verse afectadas muy diversas localizaciones: cuello, columna dorsal, articulación tèmpero-mandibular, grandes articulaciones, generalmente con cierta tendencia axial. Puede ocasionar severas limitaciones en la actividad diaria. Generalmente aparece en las primeras 12 semanas tras el inicio del tratamiento con efalizumab. La mejoría de la psoriasis es independiente de la aparición de estas manifestaciones articulares. En ocasiones coincide con la aparición de una erupción inflamatoria localizada. No se conoce el mecanismo por el cual aparece esta sintomatología. Puede tratarse de la progresión natural de una artritis psoriásica, *de novo* o ya diagnosticada, o bien una verdadera inducción por parte de efalizumab. El hecho es que en un estudio clínico, fase II, aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la acción de efalizumab en pacientes con artritis psoriásica, si bien se demostró una eficacia escasa, también es cierto que no se observó un empeoramiento de la sintomatología⁵⁸. Ante esta situación se debe iniciar tratamiento sintomático con antiinflamatorios no esteroideos manteniendo efalizumab.

En ocasiones se hace necesario cambiar a otra terapia sistémica. Algunos pacientes satisfechos con la mejoría de las lesiones cutáneas prefieren continuar con efalizumab pese a las molestias articulares⁴⁶. Algunos pacientes que suspendieron efalizumab por la aparición de artritis reiniciaron el tratamiento con éxito sin que reaparecieran las manifestaciones articulares⁴⁶.

La prevalencia es muy variada y oscila entre el 5 y el 30% de los pacientes, en parte debido a los diferentes criterios diagnósticos empleados⁴⁶. En el estudio CLEAR se describen artralgiás en el 7,4% de los pacientes en tratamiento con efalizumab frente al 3% del grupo placebo¹⁸. Estos hallazgos contrastan con los resultados publicados por Pincelli et al. Estos autores realizan un análisis exhaustivo de los datos obtenidos a partir de cinco ensayos clínicos controlados fase III y dos ensayos clínicos abiertos fase III para determinar si las manifestaciones articulares realmente se asocian al tratamiento con efalizumab. Entre los resultados destaca el hecho de que durante la primera fase de tratamiento el porcentaje de manifestaciones de artropatía como efecto adverso era similar entre el grupo de pacientes tratados con efalizumab (3,3%; 58/1.740 pacientes) y el grupo placebo (3,5%; 34/979). Asimismo, la incidencia de manifestaciones articulares por paciente y año era de 0,15 en el grupo de efalizumab frente al 0,16 del grupo placebo. Los autores concluyen que no existe un aumento en la incidencia de artropatía como efecto adverso en pacientes tratados con efalizumab, al menos durante un período de tratamiento de 36 meses⁵⁹.

Polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda

La *Food and Drug Administration* (FDA) ha advertido de que en observaciones poscomercialización se han descrito, desde noviembre de 2003, 5 casos de neuropatía inflamatoria, incluyendo polirradiculoneuropatía aguda inflamatoria desmielinizante, polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica y síndrome de Miller-Fisher. La sintomatología apareció desde los 3 meses hasta los 2 años tras el inicio del tratamiento con efalizumab. Dos pacientes tenían antecedentes de diabetes mellitus y otros dos padecieron procesos infecciosos que precedieron a la aparición de los síntomas. Tras suspender el tratamiento los pacientes se recuperaron. No está clara la relación causal entre efalizumab y estas manifestaciones neurológicas. Lo cierto es que no se ha descrito en los ensayos clínicos ni publicada todavía en la literatura.

Reacciones de hipersensibilidad

Efalizumab es potencialmente inmunogénico, por ello no es extraño que pueda ocasionar reacciones de hipersensibi-

lidad. Se han descrito episodios que incluyen exantemas máculo-papulosos, urticaria, disnea, asma, angioedema e incluso enfermedad del suero en las primeras 12 semanas de tratamiento. En estudios controlados con placebo se ha observado la aparición de al menos un episodio de reacción de hipersensibilidad en el 8% de los pacientes tratados con efalizumab (1 mg/kg) frente al 7% en el grupo placebo. En concreto, durante las primeras 12 semanas apareció urticaria en el 1% del grupo de efalizumab frente al 0,4% entre los que recibieron placebo³⁴.

Contraindicaciones

Existe cierto debate sobre aquellas situaciones que deben considerarse contraindicaciones relativas o absolutas, entre las que se incluyen el embarazo, la infección por el virus de la hepatitis B o C, los niños y los adolescentes. Según la ficha técnica, se incluyen como contraindicaciones las siguientes:

1. Hipersensibilidad a efalizumab o a cualquiera de sus excipientes.
2. Pacientes con historia de tumores malignos.
3. Pacientes con tuberculosis activa u otras infecciones graves.
4. Pacientes con formas específicas de psoriasis, tales como psoriasis en gotas, eritrodermia psoriásica o psoriasis pustulosa, como única forma de psoriasis o forma predominante.
5. Pacientes con inmunodeficiencias⁶⁰.

Anticuerpos anti efalizumab

En el 5-6% de los pacientes en tratamiento con efalizumab se han detectado anticuerpos no neutralizantes frente a esta molécula. Los títulos tienen tendencia a ser bajos (< 100 RU/ml) y parece que van dirigidos frente a la región que determina la complementariedad de efalizumab (*efalizumab complementarity-determining region*)¹⁷. Paradójicamente se han detectado incluso antes de empezar el tratamiento con efalizumab sin que se pueda dar una respuesta satisfactoria a este hallazgo¹⁷. Por otra parte, no existen diferencias en cuanto a la farmacocinética, la farmacodinámica, acontecimientos adversos relevantes o la eficacia clínica entre aquéllos que los presentan y los que no⁶⁰. Por ello, su significado clínico permanece incierto.

Interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios formales que investiguen la interacción de otros fármacos con efalizumab. Cuando se ha realizado tratamiento concomitante de medicamentos

sistémicos antipsoriásicos convencionales o corticoterapia tópica con efalizumab no se ha detectado toxicidad añadida a los datos ya conocidos de efalizumab en monoterapia. Recientemente se ha publicado un caso aislado de rabdomiólisis posiblemente inducida por la interacción de efalizumab con pravastatina, si bien no puede confirmarse una relación causal dado que las estatinas son capaces de originar daño muscular por sí mismas⁶¹.

Vacunas

No se ha estudiado la eficacia y la seguridad de las vacunas en pacientes que están recibiendo efalizumab. Parece ser que las vacunaciones realizadas durante el tratamiento con efalizumab pueden inducir niveles más bajos de anticuerpos que los observados en individuos no tratados, pero su significado clínico es desconocido. Se recomienda evitar vacunas con agentes vivos o atenuados mientras se mantenga el tratamiento con efalizumab. Asimismo, antes de una vacunación se debe interrumpir efalizumab durante 8 semanas, para volver a reinstaurarlo 2 semanas después de la vacunación. Scheinfeld hace referencia a un estudio con efalizumab por vía intravenosa. Una dosis única de 0,3 mg/kg administrada antes de la inmunización primaria con un neoantígeno disminuyó la respuesta inmune secundaria. Cuando se empleó una dosis de 1 mg/kg la reacción inmune prácticamente se abolió. A efectos farmacodinámicos, una dosis de 0,3 mg/kg intravenosa es comparable a la dosis recomendada de 1 mg/kg subcutáneo. Por otra parte, en chimpancés que recibieron 10 veces la exposición en humanos (basados en la media de los niveles plasmáticos) se pudo comprobar cómo la respuesta de anticuerpos estaba disminuida tras la inmunización con toxoide tetánico comparado con controles de animales no tratados³⁴.

Embarazo y lactancia

Efalizumab se incluye en el grupo de medicamentos de la categoría C de la FDA. Si bien no existen datos suficientes sobre la utilización de efalizumab en mujeres embarazadas, es bien conocido que las inmunoglobulinas son capaces de atravesar la barrera placentaria; por ello, es previsible que efalizumab alcance al feto durante la gestación. Estudios en ratones que emplearon anticuerpos anti CD11a de ratón a dosis 30 veces superiores a la equivalente de la recomendada de efalizumab en humanos no han puesto en evidencia signos de toxicidad en la madre, embriotoxicidad o teratogenicidad cuando se administró durante la organogénesis. Tampoco se han detectado efectos adversos en el comportamiento, la capacidad reproductiva o el crecimiento en los ratones recién nacidos de hembras que recibieron anticuerpos anti CD11a de ratón durante la gesta-

ción y la lactancia, pero sí una alteración de la función inmunitaria de estos recién nacidos. No obstante, los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos. Por otra parte, no hay estudios controlados en humanos ni se han realizado estudios reproductivos en animales con efalizumab³⁴. Desde febrero de 2005 se ha puesto en marcha un estudio observacional, prospectivo, fase IV, establecido para obtener datos de la evolución del embarazo en mujeres expuestas a efalizumab (*Raptiva Pregnancy Registry*). Hasta el momento se dispone de información sobre varios casos. Algunas mujeres decidieron interrumpir voluntariamente el embarazo. En aquellas que lo llevaron a término una vez suspendido efalizumab no se han detectado malformaciones.

Por otra parte, no se ha investigado la excreción de efalizumab en la leche humana, pero es de esperar que esta molécula, como inmunoglobulina que es, se excrete por la leche materna. Se ha comprobado que un anticuerpo análogo de efalizumab se excreta por la leche en ratones hembras con capacidad de lactancia⁶⁰. Los ratones nacidos de estas hembras tenían una reducción significativa de la respuesta a anticuerpos.

En base a los datos previos, se recomienda que:

1. Las mujeres embarazadas no deben tratarse con efalizumab.
2. Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. En caso de embarazo durante el tratamiento, e incluso dentro de los 6 meses tras la suspensión, se debe comunicar a las autoridades.
3. Sólo debe emplearse efalizumab en embarazadas cuando los beneficios superan claramente los riesgos y siempre con el consentimiento informado de la paciente.
4. Las mujeres en tratamiento con efalizumab deben evitar la lactancia durante su administración.

Conclusiones

El extenso conocimiento y la experiencia acumulada sobre efalizumab permite concluir que es un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento a largo plazo de la psoriasis, sin toxicidad acumulada ni afectación de órganos diana. El fiel de la balanza riesgo/beneficio se inclina hacia la segunda opción. No obstante, es muy importante conocer los riesgos que conlleva el tratamiento. En respuesta a la pregunta del título del trabajo, podemos afirmar que efalizumab sí es un tratamiento seguro para una enfermedad crónica siempre que se lleven a cabo los controles precisos: una selección adecuada del paciente candidato al tratamiento, la información detallada al mismo de los beneficios y riesgos de la terapia, una estrecha monitorización mediante visitas médicas y pruebas complementarias y un correcto conoci-

miento de los potenciales efectos adversos por parte del facultativo que le permita actuar correctamente en caso de su aparición. El uso creciente de este fármaco y el desarrollo de registros de fármaco-vigilancia permitirá un todavía mayor conocimiento de su perfil de seguridad, especialmente en terapia continua a muy largo plazo que se traducirá en una optimización de su manejo.

Conflicto de intereses

El Prof. E. Daudén forma parte del *Advisory Board International* de Abbott, Wyeth, Schering-Plough y Leo Pharma. Declara haber participado en ponencias remuneradas de Abbott, Wyeth, Schering-Plough y Leo Pharma.

La Dra. M. J. Oñate declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Daudén E. Inmunopatología de la psoriasis. En: Nueva dermatología. Madrid: Euro RSCG Life Medea; 2005. p. 1-15.
- Sterry W, Barker J, Boehmcke 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.
- Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler D, et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol.* 2005;153:486-97.
- Daudén E. Terapia biológica en la psoriasis. En: García-Díez A, editor. Psoriasis. Madrid: Grupo Aula Médica Ediciones SL; 2005. p. 33-42.
- Daudén E. Terapia biológica en la psoriasis. En: Herranz JM, editor. Temas en psoriasis. Madrid: DNA Health SL; 2005. p. 160-9.
- Cather JC, Menter A. Modulating T cell responses for the treatment of psoriasis: a focus on efalizumab. *Expert Opin Biol Ther.* 2003;3:361-70.
- Gottlieb AB, Gordon KB, Lebwohl MG, Caro I, Walicke PA, Li N, et al. Extended efalizumab therapy sustains efficacy without increasing toxicity in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2004;3:614-24.
- Lynde C. Efalizumab: integrating a new biologic agent into the long-term management of moderate to severe plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2006;9 Suppl 1:1-3.
- Menter A, Leonardi CL, Sterry W, Bos JD, Papp KA. Long-term management of plaque psoriasis with continuous efalizumab therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54 Suppl 1:S182-8.
- Kragballe K, Bischof D, Papp K. 10 years of safety experience with efalizumab in psoriasis. Presented at 21st World Congress of Dermatology. Buenos Aires, Argentina, September 30-October 5, 2007 Poster 3655.
- Lebwohl M, Tying S, Hamilton T, Toth D, Glazer S, Tawfik NH, et al. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349:2004-13.
- Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, Walicke PA, Dummer W, Li N, et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:3073-80.
- Leonardi CL, Toth D, Cather JC, Langley RG, Werther W, Compton P, et al. A review of malignancies observed during efalizumab (Raptiva) clinical trials for plaque psoriasis. *Dermatology.* 2006;213:204-14.
- Menter A, Gordon K, Carey W, Hamilton T, Glazer S, Caro I, et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005;141:31-8.
- Papp KA, Camisa C, Stone SP, Caro I, Wang X, Compton P, et al. Safety of efalizumab in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: review of clinical data. Part II. *J Cutan Med Surg.* 2005;9:313-23.
- Wellington K, Perry CM. Efalizumab. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6:113-20.
- Papp KA, Bressinck R, Fretzin S, Goffe B, Kempers S, Gordon KB, et al. Safety of efalizumab in adults with chronic moderate to severe plaque psoriasis: a phase IIIb, randomized, controlled trial. *Int J Dermatol.* 2006;45:605-14.
- Dubertret L, Sterry W, Bos JD, Chimenti S, Shumack S, Larsen CG, et al. Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva) (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;155:170-81.
- Poulin Y, Papp KA, Carey W, Gulliver W, Gupta AK. A favourable benefit/risk ratio with efalizumab: a review of the clinical evidence. *J Cutan Med Surg.* 2006;9 Suppl 1:10-7.
- Callen JP. Complications and adverse reactions in the use of newer biologic agents. *Semin Cutan Med Surg.* 2007;26:6-14.
- Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Bravo Vergel Y, et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2006;10:1-252.
- Gottlieb AB, Hamilton T, Caro I, Kwon P, Compton PG, Leonardi CL, et al. Long-term continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: updated results from an ongoing trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54 Suppl 1:S154-63.
- Gupta AK, Cherman AM. Efalizumab in the treatment of psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2006;10:57-68.
- Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, Menter A, Feldman SR, Caro I, et al. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized Phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:425-33.
- Leonardi CL. Efalizumab: an overview. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49 Suppl:S98-104.
- Shear NH, Leonardi CL, Lynde CH, Ouellet JP, Toth DP, Rosoph LA, et al. Long-term efficacy and safety of efalizumab therapy: update from an open-label study. Presented en: 3rd EADV Spring Symposium. Sofia (Bulgaria). 2005. Poster.
- Ring J, Dubertret L, May T, Chimenti S, Sterry W. The safety and efficacy of efalizumab in patients with chronic plaque psoriasis: results from retreatment and extended treatment phases following a placebo-controlled trial. Presented en: 14th Fall EADV Symposium. Londres (Reino Unido). 2005. Poster.
- Papp KA, Miller B, Gordon KB, Caro I, Kwon P, Compton PG, et al. Efalizumab retreatment in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54 Suppl 1:S164-70.

29. Ferrandiz C, Carrascosa JM. Managing moderate-to-severe psoriasis with efalizumab: experience at a single Spanish institute. *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 2:24-9.
30. Costanzo A, Peris K, Talamonti M, Di Cesare A, Fargnoli MC, Botti E, et al. Long-term treatment of plaque psoriasis with efalizumab: an Italian experience. *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 2:17-23.
31. 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.
32. 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.
33. Selenko-Gebauer N, Karhofer F, Stingl G. Efalizumab in routine use: a clinical experience. *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 2:1-6.
34. Scheinfeld N. Efalizumab: a review of events reported during clinical trials and side effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5:197-209.
35. Papp KA, Bissonnette R, Krueger JG, Carey W, Gratton D, Gulliver WP, et al. The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11a monoclonal antibody. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:665-74.
36. Gottlieb AB, Krueger JG, Bright R, Ling M, Lebwohl MG, Kang S, et al. Effects of administration of a single dose of humanized monoclonal antibody to CD11a on the immunobiology and clinical activity of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:428-35.
37. Gottlieb AB, Lebwohl M, Totoritis MC, Abdulghani AA, Shuey SR, Romano P, et al. Clinical and histologic response to single-dose treatment of moderate to severe psoriasis with an anti-CD80 monoclonal antibody. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:692-700.
38. Gottlieb AB, Miller B, Lowe N, Shapiro W, Hudson C, Bright R, et al. Subcutaneously administered efalizumab (anti-CD11a) improves signs and symptoms of moderate to severe plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2003;7:198-207.
39. Krueger J, Gottlieb A, Millar B. Anti-CD11a treatment for psoriasis concurrently increases circulating T-cells and decreases plaque T-cells, consistent with inhibition of cutaneous T-cell trafficking. *J Invest Dermatol.* 2000;115:333.
40. Hostetler SG, Zirwas M, Bechtel MA. Efalizumab-associated thrombocytopenia. *J Am Acad Dermatol.* 2007 (Epub ahead of print).
41. Warkentin TE, Kwon P. Immune thrombocytopenia associated with efalizumab therapy for psoriasis. *Ann Intern Med.* 2005;143:761-3.
42. Tom WL, Miller MD, Hurley MY, Suneja T, Kudva G, Leonardi CL, et al. Efalizumab-induced autoimmune pancytopenia. *Br J Dermatol.* 2006;155:1045-7.
43. Langley RGB, Carey WP, Rafal ES, Tying SK, Caro I, Wang X, et al. Incidence of infection during efalizumab therapy for psoriasis: analysis of the clinical trial experience. *Clin Ther.* 2005;27:1317-28.
44. Morse LG, Yarbrough L, Hogan DJ. Cervical cancer in a woman associated with long-term efalizumab therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:354-5.
45. Carey W, Glazer S, Gottlieb AB, Lebwohl M, Leonardi C, Menter A, et al. Relapse, rebound, and psoriasis adverse events: An advisory group report. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54 Suppl 1:S171-81.
46. Hamilton TK. Clinical considerations of efalizumab therapy in patients with psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2005;24:19-27.
47. Hassan AS, Simon D, Simon HU, Braathen LR, Yawalkar N. Efalizumab-associated popular psoriasis. *Arch Dermatol.* 2007;143:900-6.
48. Juárez A, González-Arriba A, Goiriz R, Jones M, Fernández-Herrera J, Daudén E, et al. Reacciones cutáneas durante el tratamiento de la psoriasis con efalizumab. Presentado en: XXXV Congreso Nacional de Dermatología y Venereología. Granada. 2007. Poster.
49. Lowes MA, Chamian F, Abello MV, Leonardi C, Dummer W, Papp K, et al. Eruptive papules during efalizumab (anti-CD11a) therapy of psoriasis vulgaris: a case series. *BMC Dermatol.* 2007;7:2.
50. Lowes MA, Turton JA, Krueger JG, Barnetson RS. Psoriasis vulgaris flare during efalizumab therapy does not preclude future use: a case series. *BMC Dermatol.* 2005;5:9.
51. Gisondi P, Giglio MD, Girolomoni G. Effective management of psoriasis symptom worsening during efalizumab therapy without discontinuing treatment: a case study. *J Dermatolog Treat.* 2006;17:172-5.
52. Carrascosa JM, Soria X, Ferrándiz C. Effective management of a psoriatic flare with narrowband UVB phototherapy during efalizumab therapy without discontinuing treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:828-9.
53. Golda N, Benham SM, Koo J. Rebound of psoriasis during treatment with efalizumab. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:63-5.
54. Gamo R, López-Estebanz JL. Terapia biológica y psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:1-17.
55. Menter A, Kardatzke D, Rundle AC. Incidence and prevention of rebound upon efalizumab discontinuation. Presentado en: 11th International Psoriasis Symposium. Toronto (Canada). 2004. Poster.
56. Menter A, Hamilton TK, Toth DP, Leung HM, Wetherill G, Hennessey B, et al. Transitioning patients from efalizumab to alternative psoriasis therapies: findings from an open-label, multicenter, Phase IIIb study. *Int J Dermatol.* 2007;46:637-48.
57. Bang B, Gniadecki R. Severe exacerbation of psoriatic arthritis during treatment with efalizumab. A case report. *Acta Derm Venereol.* 2006;86:456-7.
58. Papp KA, Caro I, Leung HM, Garovoy M, Mease PJ. Efalizumab for the treatment of psoriatic arthritis. *J Cutan Med Surg.* 2007;11:57-66.
59. Pincelli C, Henninger E, Casset-Semanaz F. The incidence of arthropathy adverse events in efalizumab-treated patients is low and similar to placebo and does not increase with long-term treatment: pooled analysis of data from Phase III clinical trials of efalizumab. *Arch Dermatol Res.* 2006;298:329-38.
60. Ficha técnica de producto. Raptiva®. Merck Serono.
61. Cid L, Silveria D. Rahbdomyolisis probably caused by interaction between efalizumab and provastatin. *Farm Hosp.* 2007;31:135-6.