

Infliximab

E. Herrera y S. Habicheyn

Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

Resumen. Infliximab es un anticuerpo quimérico monoclonal que se une específicamente al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y bloquea su actividad. Múltiples ensayos clínicos, basándose en evidencias previas relacionadas con el papel del TNF- α en la patogénesis de la psoriasis, han demostrado que infliximab consigue un alto grado de beneficio clínico en el tratamiento de la psoriasis y artritis psoriásica, permitiendo alcanzar una mejoría importante y rápida en estos pacientes. Revisamos diferentes ensayos clínicos que demuestran la eficacia y la seguridad de infliximab en el tratamiento de psoriasis moderada a severa y artritis psoriásica.

Palabras clave: psoriasis, artritis psoriásica, infliximab, eficacia clínica y seguridad.

INFLIXIMAB

Abstract. Infliximab is a chimeric monoclonal antibody, which specifically binds to tumor necrosis factor (TNF- α) and blocks its activity. Based on previous evidence that TNF- α has been involved in the pathogenesis of psoriasis, multiple controlled trials have shown that infliximab has provided a high degree of clinical benefit in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis allowing a major and rapid improvement in these patients. We review several clinical trials, which have firmly established both efficacy and safety of Infliximab in the treatment of moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, infliximab, clinical efficacy and safety.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad crónica de la piel que cursa con brotes y que afecta aproximadamente del 0,5 al 5% de la población general^{1,2}. El mecanismo desencadenante de esta enfermedad sigue siendo desconocido, aunque parece que podría estar relacionado con procesos autoinmunitarios caracterizados por un aumento de la actividad de las células T en la piel de las lesiones psoriásicas. Diversos estudios^{3,4} han mostrado un predominio de mediadores inflamatorios de inmunidad celular sobre la inmunidad humoral en la placa de psoriasis, lo que ha llevado a la hipótesis de un desequilibrio en la respuesta inflamatoria como mecanismo fisiopatogénico. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es un mediador clave en la patogénesis de la psoriasis⁵, encontrándose implicado en la hiperproliferación de los que-

ratinocitos, la regulación de las células endoteliales y la función de reclutamiento de los linfocitos T, por lo que una de las estrategias de tratamiento investigadas en la actualidad incluye los nuevos agentes biológicos anti-TNF.

La artritis psoriásica se presenta en el 5-36% de los pacientes con psoriasis. Normalmente la sintomatología se produce 5-10 años después de la manifestación de la enfermedad cutánea, dando lugar a diferentes grados de limitaciones físicas, con la consiguiente disminución de la calidad de vida⁶, y un aumento de la mortalidad en una elevada proporción de pacientes.

El tratamiento de la psoriasis es diverso, y existen diferentes terapias que han contribuido a reducir la proliferación del queratinocito, pero su uso está cuestionado por su dudosa eficacia y/o elevada toxicidad orgánica, lo que motiva un gran deterioro de la calidad de vida de los pacientes y justifica la necesidad de seguir investigando con el fin de desarrollar nuevos fármacos con un mejor perfil de eficacia y de seguridad, ampliando el arsenal terapéutico con el que contamos hoy en día para lograr un adecuado control de la enfermedad⁷.

Actualmente se sabe que las citocinas inflamatorias liberadas por las células en las lesiones psoriásicas y en el líquido sinovial perpetúan el proceso inflamatorio, de ahí el interés en investigar nuevos agentes que se unan a ellas y bloqueen su actividad, como es el caso del infliximab.

Correspondencia:
Enrique Herrera Ceballos.
Servicio de Dermatología.
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria.
Campus Universitario Teatinos, s/n.
29010 Málaga. España.

eherrera@uma.es

Infiximab es un anticuerpo monoclonal quimérico formado por la unión de la región constante de la inmunoglobulina humana (75% de la molécula) y la región variable de origen murino (25% de la molécula) específica para TNF- α . Se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la transmembrana de TNF- α , neutralizando su actividad.

También provoca una lisis celular mediada por complemento de las células que sintetizan TNF- α . Sin embargo, no disminuye de forma significativa el número de linfocitos de sangre periférica. Infiximab normaliza rápidamente la diferenciación de los queratinocitos y reduce el número de células T epidérmicas, el grosor epidérmico y la expresión de las moléculas de adhesión intracelulares en las placas de psoriasis.

Se administra por vía intravenosa lenta en las semanas 0, 2 y 6, seguido de dosis de mantenimiento cada 8 semanas. La dosis recomendada es de 5 mg/kg. Si un paciente no responde después de 14 semanas (esto es, después de 4 dosis), no deberá continuar el tratamiento con infiximab. Está indicado en enfermedad de Crohn, artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante y artropatía psoriásica, además de psoriasis en placas moderada o grave del adulto que no haya respondido, que tenga contraindicación o que presente intolerancia a otra terapia sistémica, incluyendo ciclosporina, metotrexate o PUVA.

Los diferentes ensayos clínicos realizados para evaluar la eficacia terapéutica y seguridad de infiximab analizan y comparan los siguientes índices de medición de severidad de la psoriasis:

1. ACR (*Arthritis Criteria Response*). Criterio empleado en la artritis reumatoidea y establecido por el *American College of Rheumatology*, siendo el ACR 20 el principal criterio de evaluación de respuesta clínica.

2. PsARC (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*). Criterio de respuesta en artritis psoriásica.

3. PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*). Mide el área y severidad de las lesiones de psoriasis mediante la valoración de los signos de psoriasis en la piel. Se acepta globalmente para valorar la eficacia de los tratamientos para esta enfermedad.

4. HRQOL (*Health Related Quality of Life*). Evalúa la calidad de vida relativa a la salud y es utilizado, con frecuencia, para medir los efectos de una enfermedad crónica sobre la vida cotidiana de los pacientes. Cuando se aplica a pacientes con enfermedades crónicas dermatológicas se conoce como DLQI (*Dermatology Life Quality Index*).

5. PGA (*Physician Global Assessment*). Valora globalmente la intensidad de la enfermedad por parte del médico o investigador.

Eficacia y seguridad de infiximab en el tratamiento de la psoriasis

Revisaremos y comentaremos los resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos que evalúan la eficacia y seguridad de infiximab en el tratamiento de la psoriasis, hacien-

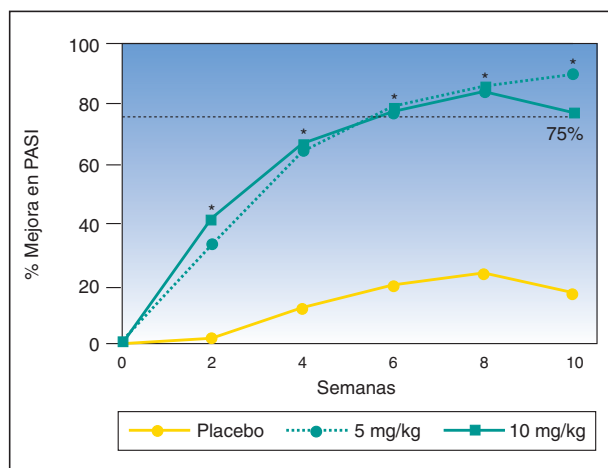


Figura 1. Rapidez de acción de infiximab (2 semanas). PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*). Tomada de: Chaudhari U, et al⁸.

do mención especial a tres grandes ensayos clínicos: SPIRIT y EXPRESS I y II.

Chaudhari et al⁸ realizaron un ensayo clínico con el fin de demostrar la eficacia de infiximab, como inductor de la remisión de la psoriasis en pacientes que recibieron placebo o infiximab 5 mg/kg o 10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6. En la semana 10, se consideraron respondedores al 82% de los pacientes del grupo de 5 mg/kg de infiximab en comparación con el 18% resultante en el grupo placebo y al 91% de los pacientes incluidos en el grupo de 10 mg/kg de infiximab. La mediana de tiempo en alcanzar la respuesta se situó en 4 semanas en ambos grupos (fig. 1). No hubo efectos adversos serios e infiximab fue bien tolerado.

Posteriormente, Gottlieb et al⁹ llevaron a cabo un estudio inmunohistoquímico de las lesiones de psoriasis, a partir de biopsias tomadas en las semanas 0, 2 y 10, y observaron una rápida disminución de las células T epidérmicas, así como una normalización en la diferenciación de los queratinocitos en las placas psoriásicas. Estos cambios precedieron a la mejoría clínica y se correlacionaron con la mejoría del PASI y PGA.

Gottlieb et al (SPIRIT)¹⁰ evaluaron la eficacia de la terapia de inducción con infiximab 3 o 5 mg/kg o placebo en las semanas 0, 2 y 6. El objetivo principal consistió en el porcentaje de pacientes que alcanzó PASI 75 en la semana 10, situándose en el 72% de los pacientes tratados con infiximab, 3 mg/kg, y el 88% de los que recibieron infiximab, 5 mg/kg, frente al 6% de los pacientes que recibieron placebo ($p < 0,001$) (fig. 2). Además, los pacientes presentaron un inicio rápido de la mejoría de la psoriasis, ya en la semana 2 de tratamiento, alcanzando significación estadística en la semana 4 de tratamiento. La calidad de vida valorada mediante el DLQI mejoró sustancialmente. Entre las semanas 6 y 26, los síntomas de psoriasis reaparecieron gradualmente, con una mediana del tiempo de recaída superior o igual a las 20 semanas. No observaron ningún efecto rebote. In-

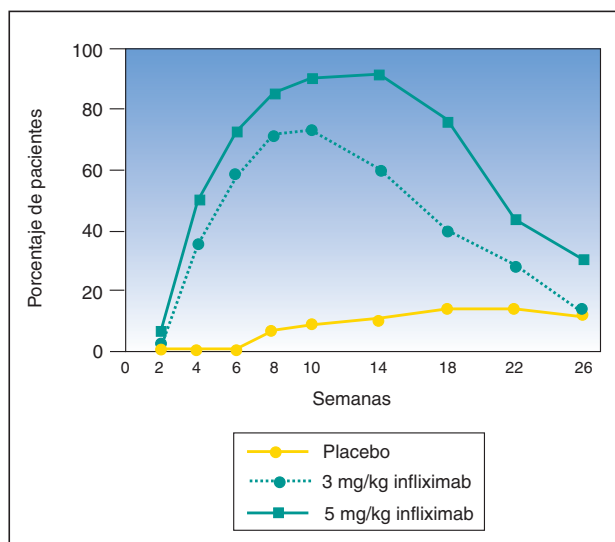


Figura 2. Porcentaje de pacientes por grupo de tratamiento con mejoría superior al 75% en el PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) hasta la semana 26. Tomada de: Gottlieb AB, et al¹⁰.

fliximab fue readministrado de forma segura a las 20 semanas, tras el tratamiento de inducción. Observaron que infliximab en monoterapia durante la fase de mantenimiento equivale a un retratamiento con infliximab asociado a inmunomoduladores, con el fin de reducir la incidencia de anticuerpos anti-infliximab.

Feldman et al¹¹ incluyen los mismos pacientes del ensayo anterior, con la finalidad de analizar el efecto del tratamiento de inducción con infliximab sobre el HRQOL al inicio y en la semana 10. Observaron una mejoría significativa en la valoración de la calidad de vida relativa a la salud que fue del 84 y 91% en los grupos de pacientes que recibieron infliximab 3 o 5 mg/kg, respectivamente; comparado con la ausencia de efecto en el grupo placebo ($p < 0,001$).

Reich et al¹² (EXPRESS I) evalúan la eficacia del tratamiento con infliximab 5 mg/kg tanto de inducción como de mantenimiento durante un año. Confirman que el 80,4% de los pacientes alcanzan un PASI 75 a la semana 10, destacando la rapidez de acción. Esta respuesta se mantuvo en un 82% de los pacientes a la semana 24, y posteriormente cae lentamente, aunque en la semana 50, el 60,5% de los pacientes que iniciaron el estudio y el 70,5% de los que recibieron tratamiento completo según protocolo mantuvieron un PASI 75. La psoriasis ungueal valorada por el NAPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*) mostró una mejoría del 56% al cabo de 24 semanas de tratamiento, mejoría que se mantuvo a lo largo de la semana 50. Paralelamente hubo una mejoría rápida y significativa de la calidad de vida de los pacientes evaluada por el DLQI (tabla 1).

El estudio EXPRESS II¹³ evaluó la eficacia y seguridad de diferentes regímenes de inducción y mantenimiento con infliximab.

Tras una fase de inducción (semanas 0, 2 y 6) con una dosis de 3 mg/kg o 5 mg/kg, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir infusiones (manteniendo la dosis inicial) cada 8 semanas de forma fija o según la necesidad clínica, hasta un total de 50 semanas.

Los autores concluyeron que con la dosis de 5 mg/kg y la pauta fija se alcanzan resultados superiores en cuanto al mantenimiento de la respuesta conseguida tras la fase de inducción, ya que a la semana 10, el 75,5% y el 70% de los pacientes tratados con infliximab a 5 mg/kg o 3 mg/kg, respectivamente, alcanzaron PASI 75, mientras que el 45% y el 37% alcanzaron PASI 90 frente al 1,9% (PASI 75) y 0,5% (PASI 90) de los tratados con placebo ($p < 0,001$). El mantenimiento o no de la respuesta se correlacionó con las concentraciones séricas de infliximab previas a la infusión, es decir, que existiría un mayor metabolismo del infliximab en los pacientes no respondedores que justificaría cambios en la posología o la administración concomitante de otros fármacos como el metotrexate con el fin de reducir la producción de anticuerpos anti-infliximab.

Eficacia y seguridad de infliximab en el tratamiento de la artritis psoriásica

Se han publicado dos grandes ensayos clínicos de infliximab en pacientes con artritis psoriásica: IMPACT 1 e IMPACT 2 (*Infliximab Multinacional Psoriatic Arthritis Controlled Trial*).

Antoni et al¹⁴ estudiaron la eficacia y seguridad de infliximab en 104 pacientes con artritis psoriásica poliarticular activa en los que había fracasado el tratamiento previo con, al menos, un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.

Los pacientes recibieron infliximab 5 mg/kg o placebo en las semanas 0, 2, 6 y 14 con un primer corte a la semana¹⁶. A partir de ese momento todos los pacientes recibieron infliximab 5 mg/kg cada 8 semanas hasta la semana 46. Después del primer año de estudio, 78 pacientes continuaron hasta la semana 98 en una ampliación del estudio de diseño abierto.

Los resultados demostraron que el 65% de los pacientes tratados con infliximab obtuvo ACR20 (*Arthritis Criteria Response*) en la semana 16, en comparación con el 10% de los pacientes tratados con placebo ($p < 0,01$).

Se observó que el 46% alcanzó una respuesta del ACR 50 y el 29% un ACR 70 en el grupo de pacientes con infliximab, frente a ninguno del grupo placebo.

Asimismo, la mejoría (ACR 20 y 50) se observó en la semana 2 y se mantuvo hasta la semana 98 en una elevada proporción de pacientes. Se observaron disminuciones en los parámetros de actividad periférica característica de la artritis psoriásica: número de articulaciones inflamadas y dolorosas, dactilitis y entesopatía.

Posteriormente se realizó el estudio IMPACT 2¹⁵ en 200 pacientes con artritis psoriásica activa refractaria a trata-

Tabla 1. EXPRESS I. Respuesta PASI, respuesta PGA y porcentaje de pacientes con todas las uñas sin lesiones

	Placebo → Infiximab 5 mg/kg (a la semana 24)	Infiximab 5 mg/kg
Semana 10		
N	77	301
≥ 90% de mejoría	1 (1,3%)	172 (57,1%) ^a
≥ 75% de mejoría	2 (2,6%)	242 (80,4%) ^a
≥ 50% de mejoría	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA de desaparición (0) o mínima (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) ^{a,b}
PGA de desaparición (0), mínima (1) o leve (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) ^{a,b}
Semana 24		
N	77	276
≥ 90% de mejoría	1 (1,3%)	161 (58,3%) ^a
≥ 75% de mejoría	3 (3,9%)	227 (82,2%) ^a
≥ 50% de mejoría	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA de desaparición (0) o mínima (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) ^a
PGA de desaparición (0), mínima (1) o leve (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) ^a
Semana 50		
N	68	281
≥ 90% de mejoría	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥ 75% de mejoría	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥ 50% de mejoría	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA de desaparición (0) o mínima (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA de desaparición (0), mínima (1) o leve (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Todas las uñas sin lesiones ^c		
Semana 10	1/65(1,5%)	16/235 (6,8%)
Semana 24	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) ^a
Semana 50	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

^ap < 0,001, para cada grupo de tratamiento con infiximab frente a control.

^bn = 292.

^cEl análisis se basó en pacientes con psoriasis en las uñas en la visita basal (81,8% de los pacientes). Las puntuaciones NAPSÍ basales medias fueron 4,6 y 4,3 en el grupo de infiximab y de placebo.

PASI: *psoriatic area and severity index*; PGA: physician global assessment.

mientos previos que recibieron infiximab 5 mg/kg o placebo en las semanas 0, 2, 6, 14 y 22. Luego, los pacientes del grupo placebo iniciaron el tratamiento de inducción con infiximab, con lo que ambos brazos de tratamiento continuaron con infusiones de mantenimiento de infiximab cada 8 semanas hasta la semana 46.

En la semana 16, los pacientes con respuesta inadecuada en los dos grupos fueron de nuevo aleatorizados para reiniciar el esquema de inducción y mantenimiento con 5 mg/kg de infiximab, o únicamente el ciclo de mantenimiento. Asimismo, en la semana 38 de estudio, los pacientes de este último grupo de tratamiento que no hubieran

alcanzado una mejoría significativa respecto a su situación basal, recibieron un aumento de dosis, con infusiones de 10 mg/kg de infiximab en las semanas 38 y 46.

Se demostró eficacia con y sin la utilización concomitante de metotrexate. Los parámetros de actividad periférica característica de la artritis psoriásica tales como número de articulaciones inflamadas y doloridas, dactilitis y entesopatía mejoraron notablemente.

Además, se había alcanzado un PsACR en el 77% de los pacientes tratados y en el 27% del grupo placebo (p < 0,001). Estos resultados se mantuvieron hasta la semana 54.

Tabla 2. Efectos sobre ACR y PASI en IMPACT e IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (semana 16)	Infliximab (semana 16)	Infliximab (semana 98)	Placebo (semana 24)	Infliximab (semana 24)	Infliximab (semana 54)
Pacientes aleatorizados	52	52	N/A ^a	100	100	100
Respuesta ACR (% de pacientes) N	52	52	78	100	100	100
Respuesta ACR 20*	5 (10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
Respuesta ACR 50*	0 (0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41 (41%)	33 (33%)
Respuesta ACR 70*	0 (0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
Respuesta PASI (% de pacientes) ^b N				87	83	82
Respuesta PASI 75**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

ACR: *arthritis criteria response*; PASI; *psoriasis area and severity index*.

*Análisis ITT (tipo de análisis empleado en los estudios IMPACT 1 y 2) en el que los sujetos en los que faltaban datos se incluyeron como pacientes que no presentaron respuesta.

^aLos datos a la semana 98 para IMPACT incluyen pacientes combinados que recibieron placebo y pasaron a infliximab y pacientes con infliximab que se incluyeron en la ampliación del estudio de diseño abierto.

^bBasado en los pacientes con PASI $\geq 2,5$ en la evaluación basal para IMPACT y pacientes con $\geq 3\%$ del BSA (*Body Surface Area*) con piel psoriásica en la evaluación basal para IMPACT 2.

**Respuesta PASI 75 para IMPACT no incluida por ser N pequeño; $p < 0,001$ para infliximab frente a placebo a la semana 24 para IMPACT 2.

Tanto la calidad de vida relacionada con la salud como la función física valorada mediante el HAQ mostraron una mejoría significativa con un buen perfil de seguridad (tabla 2).

Kavanaugh et al¹⁶ llevaron a cabo un seguimiento especial de los 200 pacientes incluidos en el ensayo clínico IMPACT 2, con el fin de evaluar el efecto del tratamiento con infliximab en el HRQOL. Estudiaron la asociación entre los cambios en la valoración de la calidad de vida de los pacientes, y la respuesta articular y dermatológica en las semanas 0, 14 y 24.

Tanto en la semana 14 como en la 24, la valoración de la calidad de vida de los pacientes del grupo de tratamiento con infliximab mejoró significativamente con respecto al grupo placebo, manteniéndose durante todo el período de estudio. Además, los pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 o PASI 75 presentaron un mayor grado de mejoría de calidad de vida.

Van der Heide et al¹⁷ observaron una significativa reducción de la progresión radiográfica del daño articular a las 24 semanas de iniciar el tratamiento con infliximab 5 mg/kg, que se mantuvo a lo largo de 1 año de tratamiento.

Seguridad

Embarazo y lactancia

La experiencia clínica disponible es muy limitada, no recomendándose la administración de infliximab durante el embarazo ya que se considera que podría afectar la respues-

ta inmune normal del recién nacido a pesar de que informes poscomercialización, de aproximadamente 300 embarazos expuestos a infliximab, no mostraron efectos inesperados.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con infliximab.

Se desconoce si infliximab es excretado en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión, pero debido a que las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben amamantar durante al menos 6 meses después del tratamiento con infliximab¹⁸.

Vacunación

No deben administrarse vacunas vivas durante el tratamiento con inhibidores del TNF- α .

Reacciones adversas de especial interés

Aunque en la ficha técnica de infliximab existe una amplia lista de posibles efectos adversos, vamos a comentar a continuación aquellos que consideramos de especial interés por ser determinantes a la hora de establecer la relación beneficio-riesgo de infliximab ante un paciente con psoriasis.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se observan aproximadamente en el 20% de los pacientes tratados con infliximab. Las reacciones adversas medicamentosas son las que se comunican con mayor frecuencia y son la causa más común de interrupción del tratamiento. Entre el 1-3% de los pacientes interrumpen el tratamiento por reacciones a la perfusión (disnea, urticaria y cefalea) y todos los pacientes se recuperan con o sin necesidad de tratamiento.

Hipersensibilidad tardía

Motiva mialgias y/o artralgias con fiebre y/o rash, prurito, edema facial, de la mano o labial, disfagia, urticaria, dolor de garganta y cefalea. No tenemos suficientes datos sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad tardía tras intervalos libres de toma del medicamento de más de 1 año, pero los ensayos clínicos sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de la perfusión del medicamento.

Inmunogenicidad

Los pacientes que desarrollan anticuerpos frente a infliximab tienen más probabilidades de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. El empleo concomitante de agentes inmunosupresores, como metotrexato, reduce la frecuencia de estas reacciones. Aproximadamente el 28% de los pacientes con psoriasis tratados con infliximab en régimen de mantenimiento con ausencia de inmunomoduladores concomitantes desarrolló anticuerpos frente a infliximab. La incidencia de anticuerpos se multiplica en pacientes tratados esporádicamente. El desarrollo de títulos altos de anticuerpos frente a infliximab se correlaciona con una reducción de la eficacia y podría requerir un aumento de la dosis y/o frecuencia de perfusión o la asociación a un inmunosupresor como el metotrexato.

Infecciones

En estudios clínicos, un 36% de los pacientes tratados con infliximab lo fueron por infecciones, en comparación con un 25% de los pacientes tratados con placebo. Se observó que las infecciones son los acontecimientos adversos graves más frecuentes en las notificaciones poscomercialización^{19,20}. Casi el 50% de las muertes notificadas se han asociado a infección. Se han notificado casos de tuberculosis, algunas veces fatal, incluyendo tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar. El tratamiento con infliximab aumenta seis veces el riesgo de tuberculosis. Antes de iniciar el tratamiento con infliximab, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa e inactiva (latente). Esta evaluación deberá incluir una deta-

llada historia clínica con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto con la enfermedad y terapia inmunosupresora previa y/o actual. En todos los pacientes se debe realizar la prueba cutánea de la tuberculina y una radiografía de tórax. Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con infliximab²¹. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva (latente), se debe realizar un tratamiento para la tuberculosis latente con antituberculoestáticos antes de iniciar infliximab, de acuerdo con las recomendaciones locales. En estos casos, se debe considerar cuidadosamente el beneficio/riesgo de la terapia con infliximab. Dado que la eliminación de infliximab puede llevar hasta seis meses, se deberá continuar el control a lo largo de este período.

Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas

La tasa global de neoplasias en estos pacientes es similar a la esperada por edad, sexo y raza en la población general. Los pacientes con psoriasis previamente tratados con PUVA, metotrexate o ciclosporina pueden constituir un grupo de riesgo para el desarrollo de neoplasias cutáneas.

Insuficiencia cardíaca

Se ha observado una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes tratados con la dosis de 10 mg/kg (dos veces la dosis máxima aprobada). En pacientes con insuficiencia cardíaca grave no debe administrarse infliximab. Debe evaluarse el riesgo individual en pacientes con insuficiencia cardíaca leve y suspender el tratamiento ante el desarrollo de nuevos síntomas o el empeoramiento de los preexistentes, que revierten al suspender el tratamiento en pacientes jóvenes (menos de 50 años)²².

Acontecimientos hepatobiliares

Pueden ocurrir elevaciones leves o moderadas de GPT y GOT sin progresión a daño hepático grave. La mayoría de las alteraciones de las transaminasas fueron pasajeras; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentan elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollan elevaciones de GPT y GOT son asintomáticos, y las alteraciones disminuyen o desaparecen tanto modificando o interrumpiendo el tratamiento con infliximab, como modificando las medicaciones concomitantes. Se han observado elevaciones de GPT superiores o iguales a 5 veces el límite superior de la normalidad en el 1% de los pacientes. En estos casos se recomienda suspender el tratamiento. Durante la vigilancia poscomercialización, se han comunicado casos muy raros de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune.

Anticuerpos antinucleares y síndromes lupus-like

En estudios clínicos, aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab que fueron negativos para anticuerpos antinucleares (ANA) al inicio del tratamiento desarrollaron positividad para ANA durante el estudio en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, los casos de lupus y pseudolupus siguen siendo poco frecuentes y remiten al suspender el tratamiento.

Conclusiones

1. El papel del TNF en la inflamación y en la inmunidad, su eficacia clínica en otras enfermedades inflamatorias crónicas (enfermedad de Crohn, artritis reumatoidea y espondilitis anquilosante) y las limitaciones de la terapia convencional de la psoriasis hacen de infliximab una opción terapéutica útil y adecuada para el tratamiento de la psoriasis moderada-severa y/o artritis psoriásica. Su uso evita los principales inconvenientes que se producen tras la prescripción de los tratamientos convencionales, como son las exacerbaciones de la enfermedad, la incomodidad de la dosificación y las reacciones adversas.

2. La experiencia clínica obtenida a partir de los diferentes ensayos analizados ha puesto de manifiesto que la dosis de 5 mg/kg es la dosis efectiva más baja para alcanzar un beneficio clínico duradero, y que la administración de mantenimiento cada 8 semanas mantiene la remisión y la respuesta clínica, mostrándose como un tratamiento eficaz, seguro y bien tolerado. La mejoría se inicia de manera rápida y es evidente transcurridas dos semanas de la primera administración. Además, el beneficio del tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas con infliximab tanto en psoriasis moderada-severa como en artritis psoriásica se mantuvo durante las 50 semanas de seguimiento.

Conflicto de intereses

Los autores de este trabajo declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:314-20.
- Ferrandiz C, Pujol R, García Patos V, Bordas X, Smandia JA. Psoriasis of early and late onset. A clinical epidemiological study from Spain. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:867-73.
- Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:257-70.
- Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RDR. Elevated tumour necrosis factor-alpha biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol.* 1994;96:146-51.
- Caduca JR, Gaspari AA. Targeting tumor necrosis factor alpha. *Dermatol Clin.* 2001;19:617-31.
- Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:401-7.
- Sterry W, Barker J, Boehncke WH. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol.* 2004;151Suppl69:3-17.
- Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2001;357:1842-7.
- Gottlieb AB, Masud S, Ramamurthi R, Abdulghani A, Romano P, Chaudhari U, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:68-75.
- Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:534-42.
- Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2005;152:954-60.
- Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate to severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005;366:1367-74.
- Gottlieb AB, Feldman S, Weinstein G, Menter A. Infliximab phase III results: every 8 week versus as needed maintenance therapy 2005 (abstract). *EADV.* 2005; Poster P6.40.
- Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:1227-36.
- Antoni CE, Krueger GG, de Ulam K, Birbara C, Beutler A, Guzzoc, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1150-7.
- Van der Heide D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2698-707.
- Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, Yan S, Bala M, Dooley LT, et al. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:471-7.
- Katz JA, Antoni C, Keenan GF. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2385-92.
- Rychly DJ, DiPiro JT. Infections associated with tumor necrosis factor antagonists. *Pharmacotherapy.* 2005;25:1181-92.
- Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor antagonists. *Medicine (Baltimore).* 2005;84:291-302.
- Carmona L, Gómez Reino JJ, Rodríguez Valverde. Effectiveness of recommendatios to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1766-72.
- Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med.* 2003;138:807-11.