

TERAPÉUTICA DERMATOLÓGICA

Tratamiento de la psoriasis en placas moderada y grave con infliximab

Josep Manel Casanova^a, Verónica Sanmartín^a,
Manel Baradad^a, Marta Ferran^b, Ramon Maria Pujol^b
y Miquel Ribera^c

^aServicio de Dermatología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. España.

^bServicio de Dermatología. Hospital Universitari del Mar. Barcelona. España.

^cServicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) compuesto por la unión de la región constante de la inmunoglobulina G1 (IgG1) humana y una región variable de origen murino específica para TNF α . Bloquea y neutraliza el TNF α tanto soluble como el unido al receptor de membrana. Además interviene en la destrucción, mediada por complemento, de las células productoras del TNF α ¹.

MECANISMO DE ACCIÓN

Se ha observado que el infliximab reduce, de forma significativa y dependiente de la dosis, la activación in vitro de las células T cutáneas de la psoriasis, sobre todo de los linfocitos T CD8+, tanto en lo referente a proliferación como a liberación de interferón (IFN) gamma. Aumenta asimismo la susceptibilidad de las células T a la apoptosis y reduce la capacidad de presentar antígenos de las células dendríticas². Este efecto probablemente³ se produzca por su capacidad de suprimir varios genes leucocitarios relacionados con la inmunidad, en concreto los genes encargados de la síntesis de IFN-gamma y la subunidad β_2 del receptor de la interleucina (IL) 12 relacionados con la respuesta inmunitaria tipo 1.

Correspondencia: Dr. J.M. Casanova.
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova.
Rovira Roure, 80. 25006 Lleida. España.
Correo electrónico: jmcasanova@medicina.udl.es

DOSIFICACIÓN

La dosis de infliximab recomendada para el tratamiento de la psoriasis vulgar moderada-grave es de 5 mg/kg de peso, por vía intravenosa. Ante el riesgo de reacciones agudas graves que ocasionalmente precisan de un equipo de emergencia⁴, el fármaco debe administrarse con supervisión y control médico. La pauta más empleada consiste en administrar 3 dosis de inducción, en las semanas 0, 2 y 6. Luego se pasa a una perfusión cada 8 semanas hasta que se consigue el blanqueamiento de la psoriasis. No hay uniformidad de criterio respecto al tratamiento de mantenimiento.

ESTUDIOS DE EFICACIA

La efectividad del infliximab a corto plazo en la psoriasis ha quedado demostrada en diversos estudios (tabla I). Se han publicado 3 ensayos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo (nivel 1B, grado A) en los que se analizó en total a 660 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave (PASI basal = 12; BSA, 10%).

En el primero⁵ se incluyó a 33 pacientes con psoriasis de moderada a grave que recibieron infliximab a una dosis de 5 o 10 mg/kg de peso o placebo en las semanas 0, 2 y 6. A las 10 semanas, el 82% de los pacientes tratados con infliximab 5 mg/kg y el 73% de tratados con 10 mg/kg, y el 18% de los pacientes en tratamiento con placebo habían alcanzado un PASI-75. La respuesta se inició rápidamente, como promedio a las 4 semanas. En la semana 26, el 55% de los pacientes mantenían un PASI-50 sin precisar otros tratamientos.

En el segundo, un ensayo en fase II sobre 249 pacientes con psoriasis vulgar, conocido como estudio SPIRIT⁶ (C0168T31), se realizó un tratamiento de inducción con infliximab a dosis de 5 o 3 mg/kg o placebo en las semanas 0, 2 y 6. A las 10 semanas había alcanzado el PASI-75 el 87,9% de los pacientes que habían recibido 5 mg/kg; el 71,7% de los que habían recibido 3 mg/kg, y sólo el 5,9% del grupo placebo ($p < 0,001$). La respuesta al tratamiento fue rápida (en la cuarta semana, el 47,4% de los pacientes en tratamiento con infliximab a dosis de 5 mg/kg habían obtenido un PASI-75). La duración del efecto fue prolongado: en la semana 26, el 30% de los pacientes que habían recibido 3 dosis de infliximab 5 mg/kg mantenían el PASI-75.

El tercer estudio⁷ es un ensayo clínico multicéntrico europeo, en fase III, en el que se incluyó a 378 pacientes pertenecientes a 32 centros de Europa y Canadá (estudio EXPRESS). En este estudio se evaluó la eficacia y la seguridad del infliximab en psoriasis grave (BSA media, 34%; PASI basal medio, 22,9). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 4:1 para recibir en la fase de inducción (semanas 0, 2 y 6) infliximab 5 mg/kg ($n = 301$) o placebo ($n = 77$). En la semana 10, el número de pacientes que habían alcanzado PASI-75 y PASI-90 fue significativamente mayor entre los que habían recibido infliximab que entre los pacientes a placebo (el 80,4 frente al 2,6% y el 57,1 frente al 1,3%, respectivamente; $p < 0,001$). Después los pacientes en tratamiento con in-

TABLA I. Actuación en caso de reacciones adversas durante la perfusión de infliximab

1. Supervisar al paciente durante la perfusión y hasta 2 h después de finalizada
2. Premedicar con antihistamínicos y paracetamol o con corticoides sistémicos
3. En caso de hipotensión, hay que disminuir la velocidad de perfusión a la mitad. Si persiste la hipotensión a los 5-10 min, se debe suspender la perfusión definitivamente
4. En caso de reacción de hipersensibilidad, se suspende la perfusión y se administran antihistamínicos y 40 mg de prednisona por vía intravenosa. En caso de reacción anafilactoide, hay que inyectar adrenalina

fliximab pasaron a una fase de mantenimiento consistente en una perfusión cada 8 semanas hasta la semana 46. En cambio, los que al inicio del estudio habían recibido placebo cambiaron a infliximab 5 mg/kg en la semana 22, recibiendo una perfusión las semanas 24, 26 y 30 y luego cada 8 semanas hasta la 46. Ambos grupos mantuvieron el PASI durante 1 año. En la semana 50, con el tratamiento de mantenimiento seguían conservando el PASI-75 y el PASI-90 el 60,5 y el 45,2% de los pacientes respectivamente.

Recientemente⁸, en un estudio aleatorizado sobre 835 pacientes con psoriasis moderada-grave, se comparó la eficacia y la seguridad de una pauta de tratamiento de inducción con 3 o 5 mg/kg frente a placebo, administradas las semanas 0, 2 y 6. En la semana 10, el 75,5% de los pacientes que habían recibido infliximab 5 mg/kg y el 70,3% de los que habían recibido 3 mg/kg alcanzaron el PASI-75 (frente a 1,9% del grupo a placebo; $p < 0,001$), mientras que el 45,2 y el 37,1% respectivamente alcanzaron el PASI-90 (frente a 0,5% del grupo a placebo; $p < 0,001$). En una segunda fase del estudio se comparó una pauta de mantenimiento fija, consistente en una perfusión de infliximab cada 8 semanas, con otra de tipo intermitente, según las necesidades del paciente. En la semana 50, a pesar de que las dosis totales de infliximab recibida en cada caso fueron similares, los pacientes con la pauta fija de infliximab cada 8 semanas presentaron PASI-75 fueron más, tanto con 5 como con 3 mg/kg (el 54,5 y el 43,8% respectivamente), que con el tratamiento intermitente (el 38,1 y el 25,4% de los que recibían 5 y 3 mg/kg a demanda), mientras que mantuvieron el PASI-90 únicamente el 34,3 y el 25% de los que recibían infliximab 5 y 3 mg/kg cada 8 semanas, respectivamente, comparado con el 10,4 y el 9,5% de los que recibían las mismas dosis a demanda. En ese estudio se concluye que en el período de mantenimiento es más eficaz el infliximab administrado de forma continua que la aplicación intermitente, pero que a largo plazo este fármaco tiende a perder eficacia.

Se ha objetivado asimismo el impacto beneficioso del tratamiento con infliximab en la calidad de vida^{6,9,10}. En el estudio SPIRIT⁶, se valoraron los resultados en la semana 10, tras el período de inducción. Se comprobó que la mejoría del Dermatology Life Quality Index (DLQI) fue rápida y espectacular y estaba directamente relacio-

nada con la mejoría del PASI. En la prolongación del estudio EXPRESS¹⁰, los pacientes tratados con infliximab habían obtenido a las 10 semanas una mejoría significativamente mayor en el DLQI ($p < 0,001$) y en el SF-36 ($p < 0,001$) que los pacientes tratados con placebo. Se objetivó asimismo una mejoría significativa ($p < 0,001$) en las 8 subescalas del SF-36, en especial en la referida al dolor corporal y el funcionamiento social. La mejoría de la calidad de vida persistía en la semana 24 y seguía siendo sustancial en la semana 50, más entre los pacientes que habían alcanzado el PASI 0.

Se ha comprobado que el infliximab es igualmente efectivo en pacientes con psoriasis en placas muy extensa resistente a otros tratamientos sistémicos¹¹. En algunos pacientes con psoriasis grave que no habían mejorado con etanercept, se consiguió controlar la enfermedad con la administración de perfusiones periódicas de infliximab cada 6 semanas¹². El infliximab también ha sido efectivo en pacientes con psoriasis casi eritrodérmica¹³. Se ha descrito también a varios pacientes con psoriasis pustulosa generalizada tipo Von Zumbusch que han respondido a infliximab¹⁴⁻¹⁶.

Desde hace años, el infliximab es uno de los tratamientos de primera línea de la artritis reumatoide y la artritis psoriásica. Sin embargo, en ensayos realizados en pacientes con artritis psoriásica, los resultados obtenidos sobre la psoriasis cutánea (IMPACT I y II) no han sido tan buenos. En el estudio de prolongación IMPACT II¹⁷, un ensayo en fase III a doble ciego y controlado con placebo, se aleatorizó a 200 pacientes con artritis psoriásica a recibir perfusiones de infliximab 5 mg/kg o placebo en las semanas 0, 2, 6, y luego cada 8 semanas durante 1 año. En la semana 24, los pacientes que habían sido tratados con placebo pasaron a recibir infliximab, y en la semana 38, se aumentó la dosis a 10 mg/kg a los pacientes que no mejoraban o dejaban de responder a infliximab tras una mejoría inicial. Al cabo de 1 año de tratamiento, además de la mejoría de la semiología articular (ACR 20), sólo el 50% de los pacientes que habían recibido tratamiento desde el inicio habían alcanzado el PASI-75, mientras que, entre los que al inicio habían recibido placebo, alcanzaron el PASI-75 el 60,3% de los pacientes que pasaron a infliximab, lo que confirma la ya citada pérdida de efectividad del fármaco con el tiempo.

EFECTOS SECUNDARIOS

Existen numerosos estudios clínicos sobre los efectos secundarios del infliximab en la artritis reumatoide, la espondilitis anquilopoyética, la enfermedad de Crohn, la artritis psoriásica y la psoriasis. También se han obtenido datos de estudios tras la comercialización. Por lo general, suele ser un fármaco bien tolerado¹⁸, aunque un 5-10% de los pacientes tienen que suspender el tratamiento por efectos adversos.

Las reacciones a la perfusión son una de las principales preocupaciones del tratamiento con infliximab. Según diversos estudios, se calcula que entre el 10 y el 40% de los pacientes presentan reacciones agudas. La mayoría aparece durante la perfusión del infliximab o en las

primeras 2 h tras ella. Por lo general son leves y consisten en escalofríos, mareo, cefalea, sofoco o náuseas. Ocasionalmente se han producido reacciones anafilactoides como urticaria grave o disnea¹⁹, que precisan tratamiento inmediato con adrenalina. Para evitar la aparición de este tipo de reacciones, algunos autores^{4,20} recomiendan una premedicación con antihistamínicos y paracetamol o con corticoides sistémicos. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes; hay que reducir la velocidad de perfusión en cuanto aparezcan los primeros síntomas e interrumpirla inmediatamente si empeoran o son graves^{4,21}. Una vez finalizada la perfusión, se aconseja mantener al paciente en observación durante unas 2 h (tabla I).

También se han detectado casos de reacciones de hipersensibilidad retardada tipo enfermedad del suero^{22,23} (artromialgias, fiebre y erupción cutánea urticariforme, con o sin angiedema), entre 1 y 14 días después de la perfusión, que pueden llegar a ser graves⁸. La mayoría de los casos se han descrito al reintroducir el infliximab tras años de descanso. En un estudio se observó este fenómeno en 10 de 41 pacientes que habían suspendido el tratamiento 2-4 años antes. En pacientes que reciben tratamiento periódico, con intervalos de un máximo de 3 meses, no se ha observado este tipo de reacción.

Se ha comprobado que tanto las reacciones agudas como la hipersensibilidad retardada aparecen con una probabilidad 2-3 veces mayor entre los pacientes que desarrollan anticuerpos contra el infliximab y que el desarrollo de dichos anticuerpos es más frecuente entre pacientes tratados episódicamente que entre los que reciben tratamiento continuo. En el estudio de Menter et al⁸ sobre el tratamiento de la psoriasis con infliximab a largo plazo, al finalizar el tratamiento se habían desarrollado anticuerpos contra el infliximab en un 35-50% de los pacientes. Los portadores presentaron con mayor frecuencia reacciones agudas a la perfusión, aunque por lo general fueron leves o moderadas. Sin embargo, 2 de los 5 pacientes con reacciones graves eran portadores de anticuerpos. La aparición de anticuerpos contra el infliximab también se ha correlacionado con una reducción en la respuesta clínica^{6,7,24}. La tasa de anticuerpos se reduce si se añade un tratamiento inmunosupresor como el metotrexato²³⁻²⁵. De todos modos, se necesita realizar evaluaciones más precisas acerca del efecto de dichos anticuerpos en la efectividad y la seguridad del fármaco.

Como sucede con los demás fármacos anti-TNF, el infliximab aumenta el riesgo de infecciones, de las que las vías respiratorias superiores son las más frecuentes. En algunos de los estudios realizados, se ha observado una incidencia de infecciones del 35,8% entre los pacientes tratados con infliximab (frente al 28,4% en el grupo placebo), el 5,9% de las cuales fueron consideradas graves (frente al 3,9% en el grupo placebo). Entre éstas, destacaban neumonías, abscesos, celulitis y sepsis, aunque la más preocupante es la tuberculosis, que causa más del 50% de las muertes por infección^{26,27}. En nuestro medio, dado que el riesgo de tuberculosis es mayor, se

TABLA II. Prevención de la tuberculosis en pacientes que toman infliximab

1. Historia clínica completa, con antecedentes y contactos
2. Radiografía de tórax
3. Prueba de la tuberculina
 - En caso de Mantoux negativo, se repite a los 7-10 días en el antebrazo contralateral (efecto *booster*)
 - En caso de Mantoux positivo, se deriva al paciente al neumólogo
 - Si la tuberculosis está activa, tratamiento tuberculostático triple
 - Si la tuberculosis es latente, tratamiento profiláctico con isoniazida 2 meses antes de iniciar infliximab y hasta completar 9 meses
4. Se debe supervisar si aparece tuberculosis durante el tratamiento
5. Hay que repetir anualmente la prueba del Mantoux cuando ha sido negativa

recomienda extremar las medidas de prevención: debe realizarse una historia completa, incluyendo antecedentes personales y familiares de la enfermedad y posibles contactos, radiografía de tórax y prueba de la tuberculina. Si el Mantoux es negativo, se debe repetir a los 7-10 días en el antebrazo contralateral (efecto *booster*). Si el Mantoux es positivo, se debe derivar al paciente al neumólogo para descartar una tuberculosis activa, y en ese caso realizar un tratamiento tuberculostático triple. Si no se detecta infección activa (tuberculosis latente), se recomienda tratamiento profiláctico con isoniazida durante 9 meses²⁸. Aunque hay controversia, en los casos de tuberculosis latente el tratamiento con infliximab deberá diferirse 1-2 meses tras el inicio de la isoniazida. También se debe vigilar estrechamente el posible desarrollo de una tuberculosis activa durante el tratamiento, que se manifestará en forma de fiebre persistente, pérdida de peso o sudoración nocturna⁸. Asimismo, se recomienda repetir la prueba del Mantoux anualmente (tabla II).

También se han descrito otras infecciones granulomatosas y oportunistas entre los pacientes tratados con infliximab (micobacteriosis atípicas, histoplasmosis, coccidiomicosis, neumonía por *Pneumocystis carinii*²⁹, leishmaniasis visceral³⁰, meningoencefalitis por listeria³¹, actinomicosis pulmonar³², criptococosis, aspergilosis y candidiasis).

Es posible que el infliximab incremente el riesgo de neoplasias, en especial linfomas. Durante los ensayos clínicos y en estudios de tratamiento de prolongación de 3 años³³, se han descrito 23 casos de neoplasias, entre ellos 3 casos de linfoma. En una publicación reciente se describe a 1 paciente en el que se desarrolló un linfoma de Hodgkin de estadio I³⁴. Asimismo, se han descrito casos de linfoma hepatoesplénico en adolescentes con enfermedad de Crohn en tratamiento con infliximab, que habían sido tratados concomitantemente con 6-mercaptopurina. Respecto a las neoplasias sólidas, en un reciente estudio sobre el tratamiento a largo plazo de la psoriasis con infliximab, se ha detectado a 12 pacientes con neoplasias: 1 paciente con carcinoma de mama, 1 con adenocarcinoma salpingeal y 10 con carcinomas cu-

táneos (1 carcinoma espinocelular y 9 carcinomas basocelulares, aunque siempre en pacientes con antecedentes de exposición a fototerapia UVB o PUVA)⁸.

Se ha detectado un discreto aumento en la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva entre pacientes jóvenes con artritis reumatoide o enfermedad de Crohn en tratamiento con infliximab³⁵, así como un incremento del riesgo de mortalidad por fallo cardíaco en pacientes con cardiopatía previa que recibían grandes dosis³⁶. También se han publicado 2 casos con enfermedad coronaria previa que fallecieron de infarto de miocardio durante el tratamiento con infliximab¹². Ante estos datos, se recomienda evitar el infliximab en individuos con insuficiencia cardíaca grave. En caso de insuficiencia cardíaca leve o moderada, hay que vigilar estrechamente al paciente y suspender el fármaco ante la aparición de nuevos síntomas o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

También se han descrito enfermedades desmielinizantes (neuritis óptica, esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barré) en algunos pacientes en tratamiento con fármacos anti-TNF, incluido infliximab^{37,38}, con variable resolución del cuadro tras la suspensión del fármaco. Se han descrito casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con infliximab que mejoraron al suprimir la medicación^{8,39,40}. Por esta razón, no debe administrarse el infliximab en caso de antecedentes personales o familiares de enfermedad desmielinizante. En caso de que aparezcan síntomas neurológicos durante el tratamiento con infliximab, se deberá suspender el tratamiento.

Entre el 25 y el 50% de los pacientes tratados con infliximab desarrollan a lo largo de tratamiento anticuerpos antinucleares (ANA). En un reciente estudio sobre 249 pacientes con psoriasis, el 23,9% de los que recibieron infliximab presentaron ANA en algún momento del estudio, frente al 2,3% del grupo a placebo³⁴, aunque sólo unos pocos tienen síntomas clínicos de lupus eritematoso sistémico (LES)⁴¹. A diferencia del LES inducido por otros fármacos, en el LES inducido por anti-TNF la incidencia de anticuerpos anti-ADN bicatenario y nefritis es mayor.

Ocasionalmente se ha descrito el desarrollo de vasculitis. En un estudio multicéntrico sobre pacientes tratados con fármacos anti-TNF durante una media de más de 9 meses, se detectaron 39 casos de vasculitis⁴², con afecciones cutánea, del sistema nervioso periférico (9/39), del sistema nervioso central (7/39), de la pleura (2/39), y del pericardio (2/39). En 22/39 pacientes se detectaron ANA; en 6/39, hipocomplementemia, y en 5/39, ANCA. La histología mostró una vasculitis no necrosante en 12, mientras que en 7 se observó vasculitis necrosante. En 33 pacientes se suspendió el tratamiento y en la mitad el cuadro se resolvió solo, mientras que los demás necesitaron grandes dosis de corticoides y/o inmunosupresores; 6 pacientes fallecieron de fallo multiorgánico.

También se han detectado incrementos significativos de las transaminasas en un 5-7,5% de los pacientes tratados con infliximab^{8,43}, aunque en la mayoría de los casos

las cifras se normalizaron al suspender el tratamiento. No se detectaron otras alteraciones analíticas significativas. Rara vez se han descrito casos de hepatotoxicidad severa e incluso de daño hepático fatal, que se han producido entre 2 semanas y 1 año tras el inicio del tratamiento. El tratamiento con infliximab debe suspenderse si aparece ictericia o elevación significativa de las enzimas hepáticas. Se han publicado algunos casos de pacientes que tuvieron problemas hemáticos (púrpura trombocitopénica idiopática, pancitopenia y agranulocitosis^{43,44}).

De forma ocasional se ha observado empeoramiento de la psoriasis durante el tratamiento con infliximab. En un trabajo reciente se describe a 3 pacientes que contrajeron una psoriasis en placas muy extensa y 1 con psoriasis pustulosa palmoplantar⁴⁵. En todos ellos las lesiones desaparecieron con corticoides tópicos y PUVA. En otro trabajo, 8 pacientes tuvieron lesiones psoriasiformes tras recibir tratamiento con fármacos anti-TNF⁴⁶; en 2 de ellos se desarrolló por primera vez psoriasis pustulosa palmoplantar, mientras que en los 6 restantes se produjo un brote de psoriasis en gotas eruptiva entre 15 días y 18 meses tras el inicio del tratamiento. Las lesiones aparecieron en áreas donde no había habido placas inicialmente.

Como se ha comprobado en los estudios tras la comercialización, estos efectos secundarios obligan en muchos casos a suspender el tratamiento. En un reciente estudio prospectivo y abierto sobre 22 pacientes con psoriasis grave y recalcitrante (PASI medio, $26,5 \pm 6,7$)⁴⁷ tratados con una pauta estándar de infliximab, 9 (40,9%) tuvieron que abandonar el fármaco: 1 por falta de efectividad, 2 por infecciones sistémicas graves (1 tuberculosis extrapulmonar y 1 celulitis), 2 por reacciones en el lugar de la perfusión, 1 por trombocitopenia grave, 1 por hepatitis y 2 por neoplasia. En otro estudio, con el fin de determinar el porcentaje de pacientes que habían suspendido el tratamiento, se analizó retrospectivamente a 73 pacientes con psoriasis moderada o grave que habían sido tratados con infliximab durante un mínimo de 12 meses⁴⁸. Se comprobó que, al cabo de 1 año, 22 (30,1%) pacientes habían dejado el tratamiento por falta de efectividad, mientras 37 (50,7%) continuaban recibiendo las infusiones ya que el infliximab seguía siendo eficaz. Tuviron que dejar el tratamiento por efectos secundarios mayores 3 (4,1%) pacientes (1 por reactivación de una tuberculosis, 1 por cáncer de mama y 1 por sangrado gastrointestinal).

RESUMEN

Las características más relevantes de infliximab se resumen en la tabla III. En síntesis, la eficacia del infliximab en la psoriasis moderada-grave es alta y se produce con rapidez; con la dosis habitual de 5 mg/kg, alcanzan el PASI-75 en la semana 10 más del 80% de los pacientes y el PASI-90, cerca del 50%. En muchos casos, tal mejoría se pone en evidencia ya con la segunda perfusión. En diferentes estudios se ha podido comprobar que producen remisiones prolongadas, de 6 meses o más. Si el pa-

TABLA III. Resumen de las características más relevantes de infliximab

Definición	Anticuerpo monoclonal quimérico (humano y murino) anti-TNF α
Dosificación y vía de administración	5 mg/kg por vía intravenosa las semanas 0, 2 y 6 y luego cada 8 semanas hasta el blanqueamiento de la psoriasis
Pauta de mantenimiento	Controvertida Tratamiento cada 8 semanas por un tiempo no precisado Se suspende el tratamiento y se reanuda con cada nueva recidiva
Eficacia	PASI-75, el 80% a las 10 semanas, el 54% al cabo de 1 año de tratamiento PASI-90, un 45-57% a las 10 semanas, el 34% al cabo de 1 año de tratamiento
Efectos secundarios	
Inmediatos	Tipo A: hipertensión, prurito, sofoco, vómitos, taquicardia o bradicardia, escalofríos y fiebre Tipo B: urticaria, picor de garganta, edema de Quincke, disnea e hipotensión
Tardíos	Reacciones tardías a la perfusión tipo enfermedad del suero Infecciones (neumonía, celulitis, tuberculosis, micobacteriosis, micosis profundas, leishmaniasis visceral) Neoplasias sólidas y procesos linfoproliferativos Cardiotoxicidad Enfermedades desmielinizantes Autoinmunidad (ANA y lupus eritematoso, vasculitis) Empeoramiento de la psoriasis Otros: aumento de transaminasas, pancitopenia
Coste del tratamiento	
Para un paciente de 60 kg	Tratamiento de inducción, semanas 0, 2 y 6 (blanqueamiento, el 80% a las 10 semanas): 60 kg \times 5 mg = 300 mg (3 viales de 100 mg) \times 3 dosis (9 viales) \times 556 euros/vial = 5.004 euros Tratamiento durante 1 año, semanas 0, 2, 6, 14, 22, 30, 38, 46 y 54: 300 mg (3 viales de 100 mg) \times 9 dosis (27 viales) \times 556 euros/vial = 15.012 euros

Nota: a estos costes se debe añadir los de médico y enfermera y de la amortización del mobiliario (en caso de que el tratamiento se haga en un hospital de día) o del ingreso hospitalario (en caso de que no se disponga de tales instalaciones).

ciente no responde, se puede agregar otros tratamientos sistémicos como metotrexato, ciclosporina, acitetrina o hidroxiurea⁴⁹, hasta conseguir el control de la enfermedad. Entre sus inconvenientes destaca que la administración es por vía intravenosa y con control médico estricto. También debe vigilarse estrechamente la aparición de infecciones, en especial tuberculosis.

BIBLIOGRAFÍA

- Boehncke WH, Prinz J, Gottlieb AB. Biologic therapies for psoriasis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2006;33:1447-51.
- Bedini C, Nasorri F, Girolomoni G, Pita OD, Cavani A. Antitumour necrosis factor-alpha chimeric antibody (infliximab) inhibits activation of skin-homing CD4+ and CD8+ T lymphocytes and impairs dendritic cell function. *Br J Dermatol*. 2007;157:249-58.
- Haider AS, Cardinale IR, Whynt JA, Krueger JG. Effects of etanercept are distinct from infliximab in modulating proinflammatory genes in activated human leukocytes. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2007;12:9-15.
- Gamo R, López-Estebarez JL. Terapia biológica y psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:1-17.
- Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. *Lancet*. 2001;357:1842-7.
- 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 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:534-42.
- 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.
- Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:31.e1-15.
- 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, Wu Y, Bala M, et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006;154:1161-8.
- Kalb RE, Gurske J. Infliximab for the treatment of psoriasis: clinical experience at the State University of New York at Buffalo. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:616-22.
- Haitz KA, Kalb RE. Infliximab in the treatment of psoriasis in patients previously treated with etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:120-5.
- Valdes AM del P, Schroeder HF, Roizen GV, Honeyman MJ, Sanchez ML. Efficacia del infliximab en pacientes con psoriasis moderada y grave tratados con infliximab (Remicade). *Rev Med Chil*. 2006;134:326-31.
- Elewski B. Infliximab for the treatment of severe pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:796-7.
- Trent JT, Kerdel FA. Successful treatment of Von Zumbusch pustular psoriasis with infliximab. *J Cutan Med Surg*. 2004;8:224-8.
- Weishaupt C, Metz D, Luger TA, Ständer S. Treatment of pustular psoriasis with infliximab. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5:397-9.
- Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:498-505.
- Kleyn CE, Griffiths CE. Infliximab for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2006;6:797-805.
- Chávez-López MA, Delgado-Villafañe J, Gallaga A, Huerta-Yáñez G. Severe anaphylactic reaction during the second infusion of infliximab in a patient with psoriatic arthritis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33:291-2.
- Chieftetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1315-24.
- Lequerré T, Vittecoq O, Klemmer N, Goëb V, Pouplin S, Menard JF, et al. Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: experience from an immunotherapy unit of rheumatology. *J Rheumatol*. 2006;33:1307-14.
- Gamarra RM, McGraw SD, Drelichman VS, Maas LC. Serum sickness-like reactions in patients receiving intravenous infliximab. *J Emerg Med*. 2006;30:41-4.
- Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:542-3.
- Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet*. 1999;354:1932-9.
- Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343:1594-602.

26. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098-104.
27. Lim WS, Powell RJ, Johnston ID. Tuberculosis and treatment with infliximab. *N Engl J Med*. 2002;346:623-6.
28. Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimising tuberculosis during anti-TNF-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:19-30.
29. Harigai M, Koike R, Miyasaka N; Pneumocystis Pneumonia under Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy (PAT) Study Group. Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med*. 2007;357:1874-6.
30. Tektonidou MG, Skopouli FN. Visceral leishmaniasis in a patient with psoriatic arthritis treated with infliximab: reactivation of a latent infection? *Clin Rheumatol*. 2008;27:541-2.
31. Izbéki F, Nagy F, Szepes Z, Kiss I, Lonovics J, Molnár T. Severe *Listeria meningoenzephalitis* in an infliximab-treated patient with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:429-31.
32. Cohen RD, Bowie WR, Enns R, Flint J, Fitzgerald JM. Pulmonary actinomycosis complicating infliximab therapy for Crohn's disease. *Thorax*. 2007;62:1013-4.
33. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3151-8.
34. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:498-505.
35. Curtis JR, Kramer JM, Martin C, Saag KG, Patkar N, Shatin D, et al. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF- α antagonists. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1688-93.
36. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to TNF- α in patients with moderate to severe heart failure: results of the AT-TALH trial. *Circulation*. 2003;107:3133-40.
37. Shin IS, Baer AN, Kwon HJ, Papadopoulos EJ, Siegel JN. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor alpha antagonist therapy. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1429-34.
38. Simsek I, Erdem H, Pay S, Sobaci G, Dinc A. Optic neuritis occurring with anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1255-8.
39. Jarand J, Zochodne DW, Martin LO, Voll C. Neurological complications of infliximab. *J Rheumatol*. 2006;33:1018-20.
40. Tektonidou MG. Neurological complications of infliximab. *J Rheumatol*. 2007;34:237.
41. Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37:381-7.
42. Saint Marcoux B, De Bandt M; CRI (Club Rhumatismes et Inflammation). Vasculitides induced by TNF- α antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine*. 2006;73:710-3.
43. ACR Hotline. FDA advisory Committee Reviews Safety of TNF Inhibitors. Atlanta: American College of Rheumatology; 2001.
44. Montané E, Sallés M, Barriocanal A, Riera E, Costa J, Tena X. Antitumor necrosis factor-induced neutropenia: a case report with double positive rechallenges. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1527-9.
45. Takahashi H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Ashida T, Kohgo Y, Iizuka H. Psoriasiform and pustular eruption induced by infliximab. *J Dermatol*. 2007;34:468-72.
46. Goiriz R, Daudén E, Pérez-Gala S, Guhl G, García-Díez A. Flare and change of psoriasis morphology during the course of treatment with tumour necrosis factor blockers. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32:176-9.
47. Smith CH, Jackson K, Bashir SJ, Perez A, Chew AL, Powell AM, et al. Infliximab for severe, treatment-resistant psoriasis: a prospective, open-label study. *Br J Dermatol*. 2006;155:160-9.
48. Krathen RA, Berthelot CN, Hsu S. Sustained efficacy and safety of infliximab in psoriasis: a retrospective study of 73 patients. *J Drugs Dermatol*. 2006;5:251-4.
49. Gach JE, Berth-Jones J. Successful treatment of recalcitrant psoriasis with a combination of infliximab and hidroxyurea. *J Dermatolog Treat*. 2003;14:26-8.