

TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS CON AGENTES BIOLÓGICOS

Núria Padullés Zamora¹ y Jaume Notario Rosa²

¹Servicio de Farmacia.

Hospital Universitario de Bellvitge. IDIBELL

²Servicio de Dermatología.

Hospital Universitario de Bellvitge. IDIBELL

Resumen

La psoriasis es una enfermedad cutánea de naturaleza inflamatoria, crónica y recidivante que requiere tratamiento a largo plazo y en muchos casos implica una reducción en la calidad de vida. El tratamiento con fármacos biológicos está indicado en pacientes con psoriasis moderada-grave que no responden o no pueden ser tratados con fármacos sistémicos clásicos, y el objetivo terapéutico es una mejora igual o superior a PASI-75 en fase de inducción y mantenerlo a largo plazo en fase de mantenimiento.

Antes de iniciar el tratamiento con un agente biológico es necesario revisar las contraindicaciones y precauciones de uso, descartar la presencia de infección tuberculosa latente y completar las inmunizaciones pendientes.

Los agentes biológicos presentan un perfil de seguridad más favorable que los tratamientos sistémicos clásicos; los efectos adversos más frecuentes son leves y raramente implican la suspensión del tratamiento. La decisión terapéutica se basará en las características individuales y preferencias del paciente, limitación funcional, velocidad esperada de instauración del efecto, reacciones adversas, disponibilidad y coste del tratamiento.

Palabras clave: psoriasis, agente biológico, PASI.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad cutánea de naturaleza inflamatoria, crónica y recidivante, con elevada carga

social y económica, que sigue un curso impredecible, requiere tratamiento a largo plazo e implica en muchos casos una reducción en la calidad de vida y diferentes grados de discapacidad¹. La forma clínica más frecuente es la psoriasis en placas, que afecta al 80% de los pacientes diagnosticados de la enfermedad y se caracteriza por la aparición de pápulas y placas eritematodescamativas, a menudo pruriginosas, que pueden afectar cabeza, tronco y extremidades^{2,3,4}. La prevalencia mundial es de un 2-3% y en España del 1,4%⁵. Puede aparecer a cualquier edad, pero el inicio, en la mayoría de casos, es antes de los 35 años, siendo poco común en niños.

Una proporción importante de pacientes presentan artropatía concomitante⁶, precedida generalmente por la afectación cutánea. En España, según los resultados de un estudio epidemiológico realizado en una población de 3.320 pacientes con psoriasis moderada-grave, el 13% presenta artropatía psoriásica⁷. La psoriasis también se ha asociado a otras enfermedades inflamatorias, síndrome metabólico y patología cardiovascular⁴.

Las guías nacionales y europeas para el tratamiento de la psoriasis recomiendan tratamiento sistémico en pacientes con psoriasis moderada-grave y que no presentan un buen control con tratamientos tópicos y hacen especial énfasis en la individualización del tratamiento^{8,9}.

Evaluación del estado y gravedad de la enfermedad

Como ya se ha comentado en la introducción, la psoriasis afecta predominantemente la piel y no se dispone de ningún instrumento de medida totalmente objetivo para valorar la gravedad de la enfermedad. Ahora bien, se han desarrollado y validado escalas que permiten establecer esta gravedad en un momento determinado y evaluar la respuesta al tratamiento.

Podemos diferenciar las escalas validadas cumplimentadas por el médico, entre las que destacan el PASI (The Psoriasis Area and Severity Index), BSA (Body Surface Area) y PGA (Physician's Global Assessment), y aquellas que pueden ser rellenadas por el mismo paciente con el fin de medir el impacto que supone la enfermedad en su calidad de vida, como por ejemplo el DLQI (Dermatology Life Quality Index).

En la mayoría de ensayos clínicos se define psoriasis moderada-grave como aquella con un PASI > 10 o 12¹⁰ y Findlay AY¹¹ la define como aquella con un PASI > 10 o BSA > 10 o DLQI > 10 ("regla de los 10"). En el documento de consenso del Grupo Español de Psoriasis se define la psoriasis moderada-grave como aquella que presentan los pacientes que son candidatos a tratamiento sistémico y/o foto(quimio)terapia⁹.

El objetivo terapéutico deseable sería una mejoría igual o superior a PASI-75¹ en fase de inducción (se considera óptimo un PASI-90²) y mantener la eficacia a largo plazo en fase de mantenimiento¹². Sin embargo, se ha de tener en consideración que una respuesta PASI-75 puede ser, dependiendo de la situación, excelente o insuficiente para un paciente determinado¹³.

Tratamiento de la psoriasis

Existen diferentes medicamentos tópicos y sistémicos aprobados para el tratamiento de la psoriasis. La decisión terapéutica se basará en las características individuales del paciente y del momento evolutivo de la enfermedad. Habitualmente, la psoriasis en placa leve-moderada o de extensión limitada se puede tratar con fármacos vía tópica: corticosteroides, derivados de la vitamina D, retinoides, emolientes o combinaciones de éstos. El uso tópico de inhibidores de la calcineurina, como tacrolimus o pimecrolimus, en la cara y áreas intertriginosas, puede ser útil para evitar la aparición de efectos adversos de los corticosteroides en estas localizaciones¹².

La psoriasis moderada-grave suele requerir tratamiento sistémico. La afectación, aunque localizada, de zonas de especial repercusión para el paciente -como son palmas y plantas, áreas visibles, genitales o cuero cabelludo- así como la presencia de artritis psoriásica también pueden precisar un tratamiento más agresivo. Los tratamientos sistémicos para la psoriasis moderada-

grave incluyen fototerapia en diferentes modalidades (radiación ultravioleta A [UVA], ultravioleta B [UVB] o fotoquimioterapia -psoralenos orales o tópicos más radiación ultravioleta A-), agentes sistémicos clásicos (ciclosporina, metotrexato y acitretina) y agentes biológicos (adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab). Estos tratamientos pueden ser utilizados solos, en combinación con tratamientos tópicos o combinados entre sí (aunque algunas combinaciones pueden estar contraindicadas o no ser apropiadas por el potencial aumento de la toxicidad o inmunosupresión)¹².

Indicación de la terapia biológica en psoriasis

El documento de consenso para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos del Grupo Español de Psoriasis recomienda iniciar tratamiento sistémico con fármacos clásicos o biológicos en psoriasis moderada-grave en las siguientes situaciones¹²: (1) no controlable con tratamiento tópico; (2) formas extensas (BSA 5-10%, PASI ≥ 10); (3) cuando aparece empeoramiento rápido; (4) cuando existe compromiso de áreas visibles; (5) cuando hay limitación funcional (palmoplantar, genital); (6) cuando hay percepción de gravedad subjetiva (DLQI > 10); (7) eritrodermia o psoriasis pustulosa extensa; y/o (8) asociada a artropatía psoriásica. Según ficha técnica, el tratamiento biológico está indicado en pacientes con psoriasis moderada-grave que no responden, presentan alguna contraindicación y/o intolerancia, efectos secundarios o toxicidad (aguda o por dosis acumuladas) a los tratamientos sistémicos clásicos, incluyendo acitretina, metotrexato, ciclosporina, fototerapia o foto(quimio)terapia.

Hace falta, pues, que la elección del tratamiento sea individualizada teniendo en cuenta comorbilidades, artritis psoriásica, edad, expectativas y estilo de vida del paciente, riesgo de sufrir efectos adversos, tratamientos previos y grado de actividad de la enfermedad^{12,14}.

Agentes biológicos disponibles

Actualmente están aprobados en Europa cuatro fármacos biológicos indicados en el tratamiento de la psoriasis: tres fármacos anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF) (adalimumab, etanercept, infliximab) y un fármaco anti-interleucinas (IL)-12/23 (ustekinumab).

En la tabla 1 se muestra el mecanismo, indicaciones aprobadas por la European Medicines Agency (EMA), dosificación recomendada en psoriasis y el coste anual en fase de inducción y mantenimiento.

1 PASI-75: mejora del 75% en la puntuación PASI respecto al valor basal. El valor de PASI se calcula a partir de la superficie corporal afectada y de la gravedad de los signos de la psoriasis (eritema, induración y descamación) en cada zona corporal.

2 PASI-90: mejora del 90% en la puntuación PASI respecto al valor basal. Equivalente a la ausencia de manifestaciones ("blanqueo") o mínimos signos de enfermedad que definen un PGA estático de 0 o 1, respectivamente.

Tabla 1

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones aprobadas por la EMA	Posología recomendada en psoriasis	Via de administración	Coste anual del tratamiento en la psoriasis *
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal recombinante IgG1 humano que se une con elevada afinidad a TNF α	Artritis reumatoide juvenil Artritis psoriásica Artritis reumatoide Colitis ulcerosa Enfermedad de Crohn Psoriasis Espondilitis anquilosante	Inducción: 80 mg semana 0 y 40 mg semana 1 Mantenimiento: 40 mg cada 14 días	Subcutánea	Coste primer año: 13.367,55 euros Coste años siguientes: 12.906 euros
Etanercept	Proteína de fusión humana formada por el receptor TNF α fusionado con la fracción Fc de la IgG humana, que se une e inactiva el TNF α	Psoriasis en placa moderada-grave Psoriasis infantil Artritis psoriásica Espondilitis anquilosante Artritis reumatoide juvenil Artritis reumatoide	Inducción: 50 mg 2 veces a la semana durante máximo 12 semanas Mantenimiento: 50 mg semanales	Subcutánea	Coste primer año: 14.919,03 euros o sin inducción: € 12.077,31 Coste años siguientes: 12.314,12 euros
Infliximab*	Anticuerpo monoclonal quimérico que se une a TNF α	Psoriasis Artritis psoriásica Enfermedad de Crohn Colitis ulcerosa Artritis reumatoide Espondilitis anquilosante	Inducción: 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 Mantenimiento: 5 mg/kg cada 8 semanas	Intravenosa	Por peso de 75 kg: Coste primer año: 12.313 euros Coste años posteriores: 11.709,21 euros Para dosis de 45 mg: Coste primer año: 15.261,3 euros
Ustekinumab	Anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la subunidad p40 de IL-12 e IL-23	Psoriasis en placa moderada-grave Artritis psoriásica	Inducción: 45 mg (por peso superior a 100 kg, 90 mg) las semanas 0 y 4 Mantenimiento: 45 mg (por peso superior a 100 kg, 90 mg) cada 12 semanas	Subcutánea	Coste años posteriores: 13.225,88 euros Para dosis de 90 mg: Coste primer año: 30.522,6 euros Coste años posteriores: 26.453,01 euros

* El coste se ha calculado a partir del PVL notificado unitario y, en su defecto, el PVL unitario, de acuerdo con la información publicada en enero de 2015 en el catálogo de productos farmacéuticos del CatSalut.

** En el caso del infliximab, se ha tomado de referencia el PVL notificado de Remsima 100mg 1 vial polvo para concentración solución para perfusión.

A partir del 1 de julio de 2014, en el ámbito del Servicio Catalán de la Salud, los tratamientos con inmunosupresores selectivos se facturan de acuerdo con una tarifa farmacológica por paciente y mes.

Eficacia clínica de los fármacos biológicos

En un metanálisis reciente sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos sistémicos en psoriasis, se han evaluado 48 ensayos clínicos aleatorizados comparativos y metanálisis publicados hasta el 1 de junio de 2013¹⁵. La variable de medida de la eficacia fue la proporción de pacientes que alcanzaban un PASI-75 en la semana 8-16. Las comparaciones indirectas demostraron que la eficacia de infliximab en este período es superior a etanercept, adalimumab, ustekinumab 45 mg, alefacept, ciclosporina y metotrexato. Además, los estudios *head-to-head* incluidos en esta revisión también mostraban superioridad de infliximab y adalimumab frente a metotrexato, y ustekinumab respecto de etanercept. Si bien el conocimiento de

esta eficacia relativa en fase de inducción de los tratamientos sistémicos es útil al seleccionar un tratamiento, hay que considerar otros factores que también tienen un papel muy importante como son: reacciones adversas, características individuales del paciente (peso, comorbilidades, contraindicaciones, falta o pérdida de respuesta), limitación funcional de forma localizada, preferencias del paciente, velocidad esperada de instauración del efecto, disponibilidad del fármaco y coste del tratamiento^{13,15}.

Sin embargo, para valorar la mejor opción para un paciente determinado, es importante evaluar la respuesta a las 24 semanas de tratamiento (momento en el que los biológicos alcanzan el máximo efecto terapéutico)¹⁶ y analizar el mantenimiento de éste a largo plazo¹⁷.

Tabla 2. Principales resultados de los estudios de registro de fármacos biológicos en psoriasis

Referencia	Duración del estudio (semanas)	Grupos de tratamiento	PASI-75	RAR* (IC 95%)
Adalimumab				
Saurat JH et al. 2008 (estudio CHAMPION) ³¹	16	Adalimumab 80 mg, 40 mg semana 2 y cada 2 semanas Placebo	79,6% 18,9%	61% (48-74)
Menter A et al. 2008 (estudio REVEAL) ³⁰	16	Adalimumab 80 mg, 40 mg semana 2 y cada 2 semanas Placebo	71% 7%	64% (60-68)
Etanercept				
Leonardi CL et al. 2003 ¹⁸	12	Etanercept 25 mg 2 x semana Etanercept 50 mg 2 x semana Placebo	34% 49% 4%	30% (22-38) 45% (37-53)
Papp KA et al. 2005 ¹⁹	12	Etanercept 25 mg 2 x semana Etanercept 50 mg 2 x semana Placebo	34% 49% 3%	31% (24-38) 46% (39-53)
Tyring S et al. 2006 ²⁰	12	Etanercept 50 mg/semana Placebo	47% 5%	42% (36-48)
Infliximab				
Reich K et al. 2005 (estudio EXPRESS) ²⁶	10	Infliximab 5 mg/kg semana 0, 2 y 6 Placebo	80% 3%	77% (71-83)
Menter A et al. 2007 (estudio SPIRIT) ²⁷	10	Infliximab 5 mg/kg semana 0, 2 y 6 Placebo	88% 6%	82% (73-91)
Ustekinumab				
Leonardi CL et al. 2008 (estudio PHOENIX 1) ³⁴	12	Ustekinumab 45 mg (semana 0 y 4) Ustekinumab 90 mg (semana 0 y 4) Placebo	67% 66% 3%	64% (58-70) 63% (57-69)
Papp KA et al. 2008 (estudio PHOENIX 2) ³⁵	12	Ustekinumab 45 mg (semana 0 y 4) Ustekinumab 90 mg (semana 0 y 4) Placebo	67% 76% 4%	63% (58-68) 72% (68-77)
Griffiths CE et al. 2010 (estudio ACCEPT) ³⁷	12	Ustekinumab 45 mg (semana 0 y 4) Etanercept 50 mg 2 x semana	67,5% 56,8%	11% (3-19)

*RAR: reducción absoluta del riesgo.

En la tabla 2 se muestra un resumen de los principales resultados obtenidos en los estudios pivotaes de los agentes biológicos.

a) Fármacos anti-TNF

Etanercept:

Etanercept es una proteína de fusión humana formada por el receptor TNF α fusionado con la fracción Fc de la IgG humana, que inactiva el TNF α . Fue el primer agente biológico aprobado para el tratamiento de la psoriasis. Aunque el inicio de acción es más lento que el de los anticuerpos monoclonales, la eficacia de etanercept fue demostrada en 3 estudios pivotaes en fase III^{18,19,20}. Los resultados de estos estudios concuerdan con los obtenidos posteriormente por Tyring S et al.²¹ en 2007, y en dos

estudios aleatorizados y comparativos con placebo realizados en 2008²² y 2012²³.

A día de hoy es el único agente biológico aprobado para el tratamiento de la psoriasis pediátrica en placas (a partir de los 6 años).

Infliximab:

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une a TNF α y que requiere la administración intravenosa en centros de hospital de día. Se usa principalmente en pacientes que precisan una respuesta rápida por la intensidad de la enfermedad, el elevado componente inflamatorio, la presencia de artropatía psoriásica o la posibilidad de recaída²⁴. Su eficacia se ha demostrado en 3 estudios pivotaes aleatorizados comparativos con placebo^{25,26,27}.

Tabla 3. Contraindicaciones de los fármacos biológicos en psoriasis

Anti-TNF	Ustekinumab
Absolutas	Absolutas
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
Infecciones activas clínicamente importantes	Infecciones activas clínicamente importantes
Vacunas vivas y atenuadas	Vacunas vivas y atenuadas
Enfermedad desmielinizante	
Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA III-IV)	
Relativas	Relativas
Neoplasias (excepto carcinoma basocelular)	Neoplasias (excepto carcinoma basocelular)
Inmunodeficiencias congénitas o farmacológicas	Inmunodeficiencias congénitas o farmacológicas
Positividad para VIH, VHC y VHB	Positividad para VIH, VHC y VHB
Embarazo y lactancia	Embarazo y lactancia
Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA I-II)	Menores de 18 años
Lupus eritematoso	
Menores de 18 años (excepto etanercept)	

Siguiendo esta línea, en el año 2013, se demuestra que la eficacia es superior en el grupo que recibe infliximab de forma continuada comparada con el tratamiento intermitente. El estudio se cerró prematuramente debido al aumento en la incidencia de reacciones relacionadas con la administración intravenosa en el grupo que recibía infliximab intermitente, por lo que se aconseja la administración continuada de este fármaco²⁸. Recientemente, se han publicado los resultados de un estudio en el que se demuestra la eficacia y seguridad a largo plazo (hasta la semana 98)²⁹.

Adalimumab:

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG1 humano que se une con elevada afinidad al TNF α . Los principales ensayos pivotales aleatorizados y comparativos con placebo para los que se ha demostrado la eficacia de adalimumab son el estudio REVEAL³⁰ y CHAMPION³¹. Posteriormente, en otro estudio aleatorizado que compara adalimumab frente a placebo³² se obtienen resultados similares. Un estudio de extensión abierto³³ muestra que el 80% de los pacientes que alcanzaron respuesta PASI-75 en la semana 33, la mantienen a los 3 años de tratamiento.

b) Fármacos anti-IL-12/23

Ustekinumab:

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la subunidad p40 de las IL-12/23. Los dos ensayos pivotales aleatorizados comparativos con placebo^{34,35}, y los correspondientes estudios de extensión abiertos, han demostrado su eficacia a corto y largo plazo. El estudio ACCEPT³⁷ es, hasta la actualidad, el único ensayo pivotal comparativo directo disponible entre dos fármacos biológicos en

psoriasis. En este estudio se demuestra superioridad de ustekinumab frente a etanercept a las 12 semanas de tratamiento. Entre 2012 y 2014 se han publicado 3 estudios aleatorizados que evalúan la eficacia de ustekinumab^{36,37,38} y en los que se obtienen resultados similares a los pivotales. Recientemente, se han publicado datos de eficacia a largo plazo³⁹. Los resultados obtenidos indican que alrededor del 80% de los pacientes tratados con ustekinumab 45 mg con respuesta PASI-75 a la semana 28, la mantienen a los 5 años de tratamiento.

Seguridad

Los agentes biológicos presentan un buen perfil de seguridad. La suspensión del tratamiento debido a efectos adversos es superior en el caso de las terapias clásicas comparado con los fármacos biológicos^{15,40}. Asimismo, los fármacos biológicos no presentan toxicidad acumulada que limite, según ficha técnica, su uso de forma continuada y a largo plazo.

Efectos adversos:

Los efectos adversos más frecuentes son leves y raramente condicionan la suspensión del tratamiento. Entre los acontecimientos adversos más frecuentes destacan las reacciones en el lugar de inyección (eritema leve, picor, dolor o inflamación) en el caso de las formas de administración subcutáneas y reacciones relacionadas con la administración intravenosa de infliximab^{41,42}. La aparición de reacciones de hipersensibilidad que incluyen sarpullido, urticaria o anafilaxia son raras⁴². El aumento de las infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea y elevación temporal de enzimas hepáticas también están incluidos dentro de los efectos secundarios más frecuentes por agentes biológicos⁴³.

Los efectos adversos más importantes, aunque infrecuentes, se relacionan con la inmunosupresión que se les atribuye:

- a) Infecciones: el riesgo global de infecciones en pacientes tratados con agentes biológicos es superior al de la población no expuesta a estos fármacos. Este riesgo es superior durante los primeros seis meses de tratamiento y no se incrementa con el tiempo de exposición. Son más habituales en mayores de 65 años, y las más frecuentes son las infecciones leves del tracto respiratorio superior, urinarias y cutáneas. El riesgo de infecciones graves es más controvertido; diferentes metanálisis han mostrado un incremento de éstas en pacientes tratados con anti-TNF, pero otros no han encontrado un aumento de este riesgo en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica⁴³.
- b) Tuberculosis: los agentes anti-TNF pueden producir reactivación de la infección tuberculosa latente en formas extrapulmonares potencialmente graves y es imprescindible un correcto estudio previo, tratamiento profiláctico si es necesario y ser conscientes de esta posibilidad infecciosa en pacientes con clínica sugestiva o con fiebre o síndrome tóxico^{41,43,44}.
- c) Enfermedades linfoproliferativas y otras neoplasias: el posible incremento del riesgo de linfomas detectado en algunos estudios es controvertido (sobre todo en el caso de exposiciones a largo plazo -superiores a 10 años-)⁴⁵. La información de los ensayos clínicos y la experiencia postautorización no indican que exista un aumento del riesgo de padecer neoplasias sólidas para la exposición a fármacos biológicos^{41,46,47}. En cuanto al cáncer cutáneo, los datos muestran un riesgo mayor de desarrollar cáncer cutáneo no-melanoma (basocelular y espinocelular)⁴⁸. Hay que remarcar que el riesgo puede variar según el agente biológico y la patología.

Independientemente de los posibles efectos atribuibles a la inmunosupresión, cada fármaco por se o por su mecanismo de acción puede presentar contraindicaciones que hay que conocer. Así pues, se ha sugerido que existe una asociación entre el uso de fármacos anti-TNF y un aumento de la frecuencia de aparición de enfermedades desmielinizantes o su exacerbación (esclerosis múltiple, neuritis óptica). Aunque no se ha establecido una relación causal, los fármacos anti-TNF están contraindicados en pacientes con enfermedades desmielinizantes y se tiene que valorar cuidadosamente la aparición de síntomas como parestesias, alteraciones visuales (neuritis óptica) y/o confusión⁴⁹. Los fármacos anti-TNF también están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca de grados III-IV de la New York Heart Association (NYHA) y se han de usar con precaución en los grados I-II⁴². En cuanto a las alteraciones hematológicas, la trombocitopenia y la

leucopenia son efectos secundarios poco frecuentes asociadas a los anti-TNF; raramente puede aparecer pancitopenia y anemia aplásica. Estas alteraciones normalmente desaparecen al suspender el tratamiento⁴².

Interacciones:

Hay que considerar que, a excepción de la combinación con determinados fármacos inmunosupresores, los agentes biológicos muestran poca o nula interacción con otros principios activos. No se recomienda la administración simultánea de vacunas vivas y fármacos biológicos, ni la administración concomitante de los fármacos anti-TNF y anakinra o abatacept, ya que se ha asociado con un incremento de las infecciones graves. No se han observado interacciones cuando se administran junto con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos o metotrexato. Tampoco se han observado interacciones clínicamente significativas con digoxina o warfarina^{41,42}.

Embarazo:

Los datos disponibles sobre el uso de fármacos biológicos durante la gestación son escasos y de difícil interpretación, provienen mayoritariamente de series de casos de pacientes diagnosticadas de artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal. Los efectos adversos derivados del uso de fármacos biológicos documentados como la prematuridad, abortos espontáneos, bajo peso en el recién nacido, preeclampsia, malformaciones fetales y anomalías congénitas son pocos y su incidencia parece ser similar a la de la población general⁵⁰. Aunque en la mayoría de casos el tratamiento con agentes biológicos se suspende durante el embarazo y que los casos documentados en los que se han administrado durante todo el embarazo son escasos, la decisión de usar terapia biológica durante el embarazo se ha de realizar de forma individualizada valorando el beneficio-riesgo⁵⁰, teniendo en cuenta que son fármacos clasificados como categoría B de la FDA y que el paso a través de la placenta de las IgG durante las primeras 12 semanas del embarazo es insignificante (y que, por tanto, la recomendación de suspender el tratamiento se establecería a partir del segundo trimestre)¹³.

Lactancia:

La seguridad en el uso de agentes biológicos durante la lactancia no está claramente establecida, sin embargo parece que la seguridad sería aceptable. Hay que tener en cuenta que parece que se podrían detectar en concentraciones bajas en leche materna y que se desconoce el efecto a medio y largo plazo de la exposición de estos agentes sobre el sistema inmunitario del neonato⁵⁰.

Insuficiencia renal y hepática:

Las fichas técnicas indican que adalimumab, infliximab y ustekinumab no se han estudiado en estos grupos poblacionales. Etanercept no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática.

Consideraciones económicas

Los agentes biológicos aprobados para el tratamiento de la psoriasis tienen, en general, un perfil de eficacia y seguridad más favorable que los tratamientos clásicos^{15,40,43,51}. Este hecho, junto con la falta de toxicidad acumulada o de interacciones con la mayoría de fármacos no inmunosupresores, permitiría considerarlos como fármacos de primera línea; ahora bien, su coste, claramente superior al de los tratamientos clásicos, puede determinar ciertas restricciones en la indicación del tratamiento biológico, aunque los motivos económicos no deberían ser el único determinante. Por lo tanto, es necesario que la selección de los pacientes candidatos a tratamiento biológico se haga teniendo en cuenta los factores individuales, la superioridad de la eficacia respecto al tratamiento clásico, la reducción de los costes de hospitalización, el aumento de productividad y la reducción de los costes indirectos⁵². Recientemente se han publicado los resultados de un análisis de coste-eficacia que tiene en cuenta datos de eficacia incremental publicados y la respuesta PASI-50 en el momento de la evaluación de falta de respuesta primaria y la respuesta PASI-50 y PASI-75 al final de la fase de inducción (semana 24)⁵³. En el caso de infliximab, también incluye el coste asociado a la administración intravenosa de este fármaco. En la semana 24, los resultados correspondientes a la relación coste-eficacia incremental (ICER) muestran que ustekinumab 45 mg es el que presenta un ICER menor, seguido de adalimumab, infliximab, etanercept y ustekinumab 90 mg, y son los IC 95 % para ustekinumab 45 mg y adalimumab prácticamente superponibles y significativamente favorables frente a infliximab, etanercept o ustekinumab 90 mg. Ajustando los datos a la distribución ponderal de los pacientes, adalimumab sería el fármaco más coste-eficaz en la semana 24 para PASI-75, seguido de ustekinumab 45 mg, pero los IC 95% se superponen. Los resultados de este análisis coinciden con los datos publicados en el metanálisis realizado por Chi CC et al.⁵²; el coste para alcanzar PASI-75 o PGA 0/1 es menor en el caso de adalimumab, seguido de ustekinumab 45 mg e infliximab. Etanercept y ustekinumab 90 mg presentan un perfil coste-eficacia menos favorable.

A pesar del elevado número de evaluaciones económicas disponibles, el coste-eficacia de estos tratamientos sigue siendo controvertido. La falta de estudios head-to-head que comparen efectividad, seguridad y adherencia hace que la mayoría de evaluaciones se hagan en base a comparaciones

frente a placebo. Los resultados de un estudio realizado por investigadores del grupo IMPACT⁵⁴ muestran que entre 2012 y 2014 no hay evidencia consistente sobre el coste-eficacia relativo de estos agentes debido principalmente a la heterogeneidad de los resultados publicados, a que el diseño de los estudios no permite evaluar la influencia de los efectos adversos, comorbilidades, la adherencia en la eficacia del tratamiento ni el impacto del tratamiento en la calidad de vida -estimado en QALY- y a la falta de estudios realizados a largo plazo (períodos superiores a un año de tratamiento).

Aspectos prácticos

En nuestro sistema sanitario los agentes biológicos son medicamentos de dispensación hospitalaria ambulatoria y su prescripción está limitada a los facultativos especialistas implicados en el tratamiento de la enfermedad.

Antes de iniciar el tratamiento

- Considerar las contraindicaciones y precauciones de uso (tabla 3).
- Realizar estudios para descartar la presencia de infección tuberculosa latente y, en el caso de que exista, realizar quimioprofilaxis de acuerdo con las recomendaciones propias de cada centro.
- Completar las inmunizaciones pendientes: hepatitis B, neumococo (opcionalmente también *Haemophilus influenzae* y meningococo) e influenza inactivada. Existe controversia en cuanto a la necesidad de vacunación frente a la varicela (en pacientes sin historia previa) y del virus del papiloma humano.

Durante el tratamiento

- Aplicar geles o prescribir analgésicos (paracetamol) y antihistamínicos para el tratamiento de las reacciones locales de carácter leve que aparezcan en el punto de inyección de fármacos de administración subcutánea. También se recomienda rotar los lugares de inyección.
- No se pueden administrar vacunas vivas atenuadas. No existe contraindicación para la administración de las vacunas frente a la gripe y neumococo.
- Contactar con el facultativo responsable del tratamiento:
 - Si aparecen infecciones localizadas o sistémicas relevantes; puede ser necesario interrumpir el tratamiento.

- Si es necesario someter al paciente a cirugía mayor programada; es necesario interrumpir el tratamiento antes de la cirugía y hasta que disminuya el riesgo de aparición de infecciones postoperatorias. En el caso de intervenciones menores, como las dentales o cataratas, no es necesario suspender el tratamiento.
- En caso de embarazo.
- Ante la necesidad de recibir vacunas vivas.
- Ante la posible aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, infección pulmonar y alteraciones hematológicas.

Conclusiones

La terapia biológica en psoriasis ha supuesto un gran avance en el control y manejo de la enfermedad a corto y, hasta ahora, a medio plazo. En poco más de una década desde la aprobación de etanercept como primer agente biológico en el tratamiento de la psoriasis, tres fármacos (adalimumab, infliximab y ustekinumab) se han incorporado a nuestro arsenal terapéutico. Están indicados en pacientes con psoriasis moderada-grave que no responden o no pueden ser tratados con fármacos sistémicos clásicos.

En términos de eficacia, globalmente muestran resultados superiores a los fármacos sistémicos clásicos; este hecho, junto con una mayor tolerabilidad, menor toxicidad y su eficacia en el tratamiento de la artritis psoriásica -principal comorbilidad asociada a la psoriasis-, explican el uso creciente de estas terapias. El tratamiento debe ser individualizado en función de la gravedad y extensión de las lesiones, del perfil beneficio-riesgo, preferencias del paciente y de la respuesta al tratamiento. Presentan un perfil de seguridad más favorable que los tratamientos clásicos. Los efectos adversos más frecuentes son leves y raramente condicionan la suspensión del tratamiento; sin embargo, se tiene que considerar la posibilidad de aparición de efectos adversos infrecuentes pero más importantes, atribuibles a la inmunosupresión.

Es necesario tener en cuenta que son fármacos que se usan en otras enfermedades inflamatorias y, por tanto, es importante que todos los profesionales sanitarios conozcan sus principales reacciones adversas, contraindicaciones y precauciones dado que su implantación está consolidada y será creciente.

Bibliografía

- 1 Hazard E, Cherry SB, Lalla D, Wolley JM, Witheht H, Chiou CF. Clinical and economic burden of psoriasis. *Manag Care Interface* 2006;16:20-6.
- 2 Galván-Banqueri M, Marin R, Santos B, Bautista FJ. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: indirect comparison. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:121-130.
- 3 Sandoval K, Pierce A, Feldman S. Systemic therapies for psoriasis: an evidence-based update. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:165-80.
- 4 Mener A, Gottlieb A, Feldman S, Van Voorhees A, Leonardi GL, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:826-50.
- 5 Ferrándiz C, Bordas X, García-patos V, Puig S, Pujol R, Samndia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Venereol* 2001;15:20-3.
- 6 National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS). Psoriasis. The assessment and management of psoriasis. Octubre 2012. NICE clinical guideline 153. [Consultat el 27.2.2014. Disponible a: guidance.nice.org.uk/cg153].
- 7 García-Diez A, Ferrándiz C, Vanaclocha F, Lizán L, Badia X, Sellers G. What characterizes the severity of psoriasis? Results from an epidemiological study of over 3,300 patients in the Iberian Region. *Dermatology*. 2008;216:137-51.
- 8 Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2012;148:95-102.
- 9 Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Hernanz JM, et al. Documento de consenso sobre evaluación y tratamiento de la psoriasis moderada/grave del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:277-86.
- 10 Kim IH, West C, Kwatra S, Feldman S, O'Neill J. Comparative efficacy of biologics in psoriasis. A Review. *Am J Clin Dermatol* 2012;13:365-74.
- 11 Findlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005;152:861-7.
- 12 Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafeunte-Urrez RF, Belinchon I et al. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. *Actas Dermosifilogr* 2013;104:694-709.
- 13 Puig P, Daudén E, Carrascosa JM. Comentarios a las directrices europeas y británicas sobre el tratamiento de la psoriasis. *Actas Dermatosifilogr* 2010;101:285-290.
- 14 Smith CH, Anstey AV, Barker J, Burden A, Chalmers R, Chandler D et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161:987-1019.
- 15 Schmitt J, Rosumek S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2014;170:274.
- 16 Puig L, López A, Vilarrasa E, García I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Aug 19. doi: 10.1111/jdv.12238. [Consultat el 27.2.2014].
- 17 Carrascosa JM, Notario J. Drug Survival in Biologic Therapy. Do We Know What it Means? Can We Calculate it?. *Actas Dermosifilogr*. 2014 Oct;105:729-733.
- 18 Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2014-22.
- 19 Papp KA, Tying S, Lahfa m et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005;152:1304-12.
- 20 Tying S, Gottlieb AB, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomized phase III trial. *Lancet* 2006;367:29-35.
- 21 Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley R, Gottlieb A, Dunn M et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept trice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007;143:719-726.
- 22 Van de Kerkhof PC, Sgaer S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol* 2008;159:1177-85.
- 23 Bagel J, Lynde C, Tying S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad dermatol* 2012;67:86-92.
- 24 Puig L. Infliximab: patients selection. *Actas Dermosifilogr* 2008;99 Suppl 4:23-29.
- 25 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.
- 26 Reich K, Nestle PO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C et al; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366:1367-74.
- 27 Menter A, Feldman SR, Weinstein CG, 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.
- 28 Reich K, Wozel G, Zheng H, van Hoogstraten HJ, Flint L, Barker J. Efficacy and safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of a randomized, long-term extension trial (RESTORE2). *Br J Dermatol*. 2013;168:1325-34.
- 29 Shear NH, Hartmann M, Toledo-Bahena M, Katsambas A, Connors L, Chang Q et al; All REALITY Investigators. Long-term Efficacy and Safety of Infliximab Maintenance Therapy in Patients With Plaque-Type Psoriasis in Real-World Practice. *Br J Dermatol*. 2014 [in press].

- 30 Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:106-15.
- 31 Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP et al; CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs methotrexate vs placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158:558-66.
- 32 Menter A, Tying Sk, Gordona K, Kimball AB, Leonardi Cl, Langley RG et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:106-15.
- 33 Gordon K, Papp K, Poulin Y, Sasso EH. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:241-51.
- 34 Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-74.
- 35 Papp KA, Langley RG, Lebwohl M. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675-84.
- 36 Nakagawa H, Schenkel B, Kato T, Igarashi A; Japanese ustekinumab Study Group. Impact of ustekinumab on Elath-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *J Dermatol* 2012;39:761-9.
- 37 Igarashi A, kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H; Japanese Ustekinumab Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol* 2012;39:242-52.
- 38 Zhu X, Zheng M, Song M, Shen YK, Chan D, Szapary PO et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J Drugs Dermatol* 2013;12:166-74.
- 39 Kimball AB(1), Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, Yeilding N, Li S, Szapary P, Gordon KB; PHOENIX 1 Investigators. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:1535-45.
- 40 Schmidt J, Zhang Z, Wozel G, Meuer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008;159:513-26.
- 41 Medicamentos anti-TNF. Aspectos prácticos en Atención Primaria. Boletín INFAC. 2009;17(3):13-18. [Consultat el 27.2.2014. Disponible a: http://www.osanet.euskadi.net/r85-20361/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/adjuntos/Infac_vol_17_n_3_mayo.pdf].
- 42 Lu TYT, Hill C. Managing patients taking tumour necrosis factor inhibitors. *Aust Prescriber* 2006;29:67-70.
- 43 Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;16:CD008794.
- 44 Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBadalimumabSER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Care Res* 2003;48:2122-7.
- 45 Dommasch E, Geleand JM. Is there truly a risk of lymphoma from biologic therapies. *Dermatology Therapy* 2009;22:418-430.
- 46 Carmona L, Abasolo L, Descalzo MA, Pérez-Zafra B, Sellas A, de Abajo F et al; BIODABASER Study Group EMECAR Study Group. Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to TNF antagonists. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:71-80.
- 47 Camona L. Terapias anti-TNF y neoplasias. *Reumatol Clin* 2010;6:102-5.
- 48 Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2886-95.
- 49 Stone JH. Tumor necrosis factor-alfa inhibitors: an overview of adverse effects. *UpToDate ON LINE* 16.3. [Consultat el 20.9.2014. Disponible a: www.uptodate.com].
- 50 Ruiz V, Manubens E, Puig L. Psoriasis y embarazo: revisión. Parte 2. *Actas Dermatol-sifiliogr* [in press].
- 51 Rustin MH. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. *Br J Dermatol* 2012;167 (Suppl 3):3-11.
- 52 Chi CC, Wang SH. Efficacy and cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis: a meta-analysis and cost-efficacy analysis using the intention-to-treat principle. *BioMed Research Int* 2014 [in press].
- 53 Puig L, López-Ferrer A, Vilarrasa E. Análisis de coste-eficacia incremental de los tratamientos biológicos para la psoriasis en los momentos de valoración significativos para la práctica clínica. *Actas Dermosifiliogr* 2014 [in press].
- 54 Hamilton MP, Ntais D, Griffiths CEM, Davies LM on behalf of the Identification and Management of Psoriasis-Associated Co-morbidity (IMPACT) Team. Psoriasis treatment and management –a systematic review of full economic evaluations. *Br J Dermatol* 2014 [in press].

En un clic...

Armonización farmacoterapéutica

Informe y dictámenes del Programa de armonización farmacoterapéutica de medicamentos en el ámbito de la atención primaria y comunitaria del Servicio Catalán de la Salud.

- a) **Afatinib.** Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR y que no hayan recibido tratamiento previo.
- b) **Brentuximab**
 - **Tratamiento sistémico de segunda línea en adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG), en recaída o refractario a tratamiento quimioterápico previo.**
 - **Tratamiento sistémico de segunda línea en adultos con linfoma de Hodgkin CD30+ en recaída o refractario a tratamiento previo.**
- c) **Dabrafenib.** Tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con melanoma metastásico o irresecable con mutaciones BRAF.
- d) **Erlotinib.** Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR y que no hayan recibido tratamiento previo.
- e) **Gefitinib.** Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR y que no hayan recibido tratamiento previo.
- f) **Pertuzumab.** Tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente recurrente no resecable o metastásico HER2 positivo, en combinación con trastuzumab y taxanos, que no han recibido previamente tratamiento con anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad avanzada.
- g) **Pomalidomida.** En combinación con dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos diagnosticados de mieloma múltiple refractario o en recaída que hayan recibido al menos dos regímenes de tratamiento previo, incluyendo lenalidomida y bortezomib.

Recomendaciones, evaluaciones y guías

- a) **Benzodiazepinas para el insomnio en gente mayor.** No se recomienda la prescripción rutinaria de benzodiazepinas de semivida larga para el tratamiento crónico del insomnio como primera opción en personas mayores. *Recomendaciones Esencial.*

Seguridad en el uso de medicamentos

- a) **Sistema de trazabilidad integral de administración de citotóxicos.** *Boletín de Prevención de Errores de Medicación.*
- b) **Programa ¡Hable! Cómo evitar errores en su medicación?** Folleto informativo dirigido a pacientes y cuidadores sobre cómo evitar errores en su medicación, tanto en el hospital como en su domicilio. *Seguridad de los Pacientes.*

Fecha de redacción: **Diciembre 2014**

En el próximo número: **Nuevos tratamientos farmacológicos para la diabetes mellitus tipo 2: Los agentes incretínicos y los agentes glucosúricos.**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Francesc Brosa Llinares

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Ramon Mora, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Rosa Rebordosa Masip

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la **INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

