

**Estudio Retrospectivo (2004-2012) de una  
cohorte de 56 pacientes con psoriasis  
moderada-grave tratados con infliximab en un  
centro de referencia**



Autor: Jorge Spertino

Departamento de Medicina/ Universitat Autònoma de  
Barcelona.

Trabajo de investigación.

Línea de investigación: Investigación clínica en ciencias de  
la salud – Dermatología.

Director: Dr. Lluís Puig Sanz. Jefe de Servicio de  
Dermatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Profesor titular de Dermatología en la Universidad  
Autónoma de Barcelona.

Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant  
Pau. Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona.

Trabajo de Investigación  
Convocatoria Septiembre 2012

## **Índice**

1. Resumen.....	3
2 Introducción.....	4
3 Métodos .....	5
3.1. Pacientes y recolección de datos.....	5
3.2. Selección de pacientes.....	5
3.3. Screening.....	5
3.4. Pauta terapéutica .....	5
3.5. Evaluación de la respuesta al tratamiento.....	6
3.6. Objetivo principal.....	6
3.7. Objetivos secundarios.....	6
3.8. Análisis estadístico.....	6
4. Resultados .....	7
4.1. Características de los pacientes.....	7
4.2. Duración del tratamiento.....	8
4.3. Tratamiento combinado.....	8
4.4. Intensificación.....	8
4.5. Alargamiento del intervalo entre infusiones.....	9
4.6. Tratamiento biológico previo.....	9
4.7. Tratamientos clásicos previos.....	10
4.8. Motivos de retirada.....	10
4.9. Disposición de pacientes.....	11
4.10. Eficacia.....	12
4.11. Supervivencia del tratamiento.....	15
4.12. Seguridad .....	19
5. Discusión.....	23
6. Conclusiones.....	27
7. Conflicto de intereses.....	28
8. Agradecimientos.....	29
9. Bibliografía.....	30
10. Anexo: Análisis estadístico.....	33



## 1. Resumen

**Introducción:** Infliximab es un anticuerpo monoclonal que neutraliza el TNF-alfa y ha demostrado ser efectivo en la psoriasis moderada a grave; existen pocos estudios de seguimiento a largo plazo por lo que hemos querido compartir nuestra experiencia en un centro de referencia de psoriasis en España.

**Métodos:** Llevamos a cabo un estudio retrospectivo de una serie de 56 pacientes con psoriasis moderada grave tratados con infliximab (63 cursos de tratamiento) en el Hospital de Sant Pau, entre noviembre de 2004 y junio de 2012, evaluando la efectividad, seguridad y supervivencia del tratamiento en la práctica clínica.

**Resultados:** El 82% y 91,1% de los pacientes alcanzaron respuestas PASI 75 en la semana 12 y al año de tratamiento respectivamente, la probabilidad de supervivencia global del tratamiento fue de 40% a los 4 años, y la mediana 30 meses. Las reacciones de infusión fueron el motivo de retirada que más acortó el tratamiento de los pacientes.

**Conclusiones:** En esta serie de pacientes el tratamiento con infliximab de pacientes con psoriasis moderada a grave ha demostrado ser efectivo y seguro a corto y largo plazo.

El acortamiento del intervalo entre infusiones fue el predictor positivo más importante de aumento de supervivencia del tratamiento, seguido por el tratamiento combinado. El factor predictor negativo de supervivencia más importante parece ser el fracaso previo a otros anti-TNF.



## **2. Introducción**

La psoriasis es una enfermedad que afecta al 1-3% de la población europea y tiene un gran impacto físico y psicológico en los pacientes; (1) alrededor del 25% de los casos se consideran moderados a graves, los tratamientos clásicos aprobados para este grupo de pacientes tienen muchas limitaciones: la ciclosporina posee un buen perfil de eficacia pero con relativa frecuencia puede provocar hipertensión e insuficiencia renal irreversible. (2) El metotrexato tiene un inicio de acción lento y puede provocar toxicidad hematológica y hepática. (3) El acitretino tiene una limitada eficacia y adicionalmente puede provocar incómodos efectos adversos a nivel mucocutáneo, además de ser teratogénico. Por su parte la fototerapia requiere acudir al hospital como mínimo 2 días a la semana, lo cual disminuye la adherencia al tratamiento, asimismo el PUVA aumenta el riesgo de cáncer cutáneo. Lo expuesto anteriormente pone de manifiesto la necesidad de tratamientos más eficaces y más seguros a largo plazo, la cual ha sido satisfecha en gran medida con la llegada de los agentes biológicos. (4)

Infliximab (Remicade, Centcor; Malvern; Pa) es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG1 quimérico que se une con alta afinidad y especificidad al TNF-alfa neutralizando su actividad biológica. Fue aprobado en 1998 para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, en 1999 para el tratamiento de la artritis reumatoide, en 2004 para la espondilitis anquilosante, en 2005 para artritis psoriásica y en 2005 la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) lo aprobó para el tratamiento de la Psoriasis moderada a grave. Infliximab es el agente biológico del que se dispone mayor experiencia acumulada, con más de 1 millón de pacientes tratados hasta la fecha en todas sus indicaciones. (5,6)

Las concentraciones de TNF-alfa están aumentadas en el suero (7) y en las lesiones de pacientes con psoriasis (8-10). Además las concentraciones séricas de TNF-alfa se correlacionan con el grado de actividad de la enfermedad. (11)

Asimismo el TNF-alfa contribuye a la acumulación de células inflamatorias en epidermis y dermis induciendo la expresión de moléculas de adhesión intracelular (ICAM) en células endoteliales y queratinocitos. (12)

La eficacia de los agentes anti TNF en el tratamiento de la psoriasis ha sido reportada en múltiples ensayos clínicos y estudios observacionales. (13-20) A diferencia de los tratamientos clásicos para psoriasis como ciclosporina o metotrexato, en los que se realiza terapia rotacional debido al riesgo de toxicidad orgánica acumulativa, los agentes biológicos se utilizan a largo plazo. Actualmente no hay un límite aceptado de tiempo para estos tratamientos y el objetivo clínico es el control de la psoriasis a largo plazo utilizando un solo agente. Los ensayos clínicos han demostrado una alta eficacia y buena tolerancia al tratamiento con infliximab a corto plazo pero no dan información respecto a lo que pasa más allá del año de tratamiento. (21)

El presente es un estudio retrospectivo de pacientes con psoriasis en placas moderada a grave tratados con infliximab, que refleja la experiencia de 7 años en un centro de referencia de psoriasis en España, evaluando la efectividad, la supervivencia y la seguridad de dicho tratamiento en la práctica clínica.



### **3. Métodos**

#### **3.1. Pacientes y recolección de datos**

Llevamos a cabo un estudio retrospectivo de los pacientes con psoriasis moderada grave tratados con infliximab en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Se evaluaron 63 cursos de tratamiento en 56 pacientes, entre noviembre de 2004 y junio de 2012. Para ser incluidos los pacientes debían al menos haber completado las 3 infusiones de inducción, a las semanas 0,2 y 6. Se obtuvo información respecto a datos demográficos, tratamiento biológico previo, tratamientos sistémicos previos, reacciones de infusión y otros factores adversos, tratamientos concomitantes.

La información se obtuvo a partir de la revisión de historias clínicas y del registro de pacientes tratados con agentes biológicos del servicio de dermatología del Hospital.

#### **3.2. Selección de pacientes**

Para ser candidatos a tratamiento con infliximab los pacientes debían cumplir los siguientes requisitos: diagnóstico de psoriasis moderada-grave con PASI >10 o BSA >10 y no haber respondido o tener contraindicaciones para los tratamientos clásicos de psoriasis (metotrexato, ciclosporina y fototerapia)

#### **3.3. Screening**

El screening se realizó de acuerdo con las recomendaciones del documento de consenso español respecto al tratamiento de la psoriasis moderada-grave con agentes biológicos, incluyendo cribado de tuberculosis latente mediante Mantoux, quantiferon-TB gold In-Tube y radiografía de tórax, así como de infecciones por virus de la hepatitis B y C y VIH. También se solicitó analítica basal con hemograma, bioquímica básica y anticuerpos anti-nucleares (ANAs).

#### **3.4. Pauta terapéutica**

El fármaco se administró a dosis de 5mg/kg tanto en la fase de inducción farmacológica (semanas 0, 2 y 6) como en la fase de mantenimiento (cada 8 semanas)

No se realizó un periodo de lavado en los pacientes que estaban recibiendo un tratamiento clásico o biológico antes del inicio de infliximab.

En los pacientes de difícil control se realizó tratamiento combinado con metotrexato, ciclosporina, acitretino y o fototerapia, dicho tratamiento combinado se consideró temprano cuando era instaurado dentro de las primeras 24 semanas de tratamiento y tardío a partir de la semana 24. A su vez el tratamiento combinado se dividió en corto si duraba menos de 4 meses o prolongado si duraba más de 4 meses.

También se acortaron los intervalos entre infusiones a 6 semanas durante la fase de mantenimiento cuando se consideró necesario. Este acortamiento del



intervalo (intensificación) también se clasificó como corto o prolongado siguiendo el mismo criterio que para el tratamiento combinado.

### 3.5. Evaluación de la respuesta al tratamiento

Se realizó mediante el Psoriasis Area and Severity Index (PASI), al inicio del tratamiento y en cada visita posterior.

### 3.6. Objetivo principal

El objetivo principal fue evaluar el porcentaje de pacientes que consiguieron una respuesta PASI 75 tras la fase de inducción (semana 12) y al año de tratamiento.

### 3.7. Objetivos secundarios

-Evaluar el porcentaje de pacientes que alcanzaron PASI 50, 75 y 90 en las semanas 12, 24 y 36 y luego anualmente hasta el año 6 tras el inicio del tratamiento. El porcentaje de pacientes que alcanzó dichas respuestas en cada punto de tiempo evaluado se calculó con el método as-treated.

-Determinar la supervivencia del tratamiento evaluando que factores la modifican de forma positiva o negativa.

Para el estudio de la supervivencia se tuvieron en cuenta las variables: cantidad de meses que duró el ciclo de tratamiento y si sigue tratamiento actualmente o no.

-Evaluar la seguridad del tratamiento haciendo especial hincapié en las reacciones de infusión.

Se recolectó información en cuanto a la severidad (leve, moderada o grave) en cuanto al manejo, respecto a si fueron agudas (primeras 24 horas tras el inicio de la infusión) o tardías (Desde el día 2 al día 14 respecto al inicio de la infusión). En el caso de las reacciones agudas ocurridas durante la infusión se evaluó a los cuantos minutos comenzaron los síntomas y cuales fueron.

### 3.8. Análisis estadístico

Se realizó mediante los programas G-STAT 2.0 (GlaxoSmithKline, Madrid, España) y SPSS 18 statistical package (SPSS 18 Inc., Chicago, IL, USA). El test de Chi-cuadrado con la corrección de Yates se utilizó para comparar proporciones y el test de Mann-Whitney para comparar medias. Para el análisis de supervivencia se utilizó el estimador de Kaplan-Meier y el test de log rank. En todos los casos se realizaron comparaciones bilaterales y se consideró estadísticamente significativa una  $P < 0.05$ .



## **4. Resultados**

### **4.1. Características de los pacientes**

Las características de los pacientes están resumidas en las tabla 1, 2 y 3. Se incluyeron un total de 56 pacientes, de los cuales 7 recibieron un segundo curso de tratamiento por lo tanto en total se analizaron 63 cursos de tratamiento.

**Tabla 1 Características de los pacientes**

Características de los pacientes	Frecuencia o Porcentaje
Número	57
% de H	61,9
% de M	38,1
Media de peso en H	83,3
Media de peso M	67,8
Media de peso H + M	77,4
Media de IMC en H	28,5
Media de IMC en M	25,8
Media de IMC en H + M	27,8
% de obesidad	38
% de sobrepeso	29
% obesidad + sobrepeso	67
% tabaquismo	36,6
% antecedentes familiares de psoriasis	66,7
% artritis psoriásica	44
Media de duración de la psoriasis (años)	19,4
Media de PASI al inicio del tto	22,4
% Naive para tto biológico	47,6
% 1 tto biológico previo	38,1
% 2 ó + ttos biológicos previos	14,3

H, Hombres; M, Mujeres; tto, tratamiento

**Tabla 2 Comorbilidades y Artritis Psoriásica**

Comorbilidades	Número de pacientes
Hipertensión arterial	15
Dislipemia	11
Esteatosis hepática	5
Diabetes Mellitus tipo II	5
Síndrome antifosfolípido	3
Hiperplasia benigna de próstata	2
Fibromialgia	2
EPOC	2
Colitis ulcerosa	1
Síndrome de apneas del sueño	1
Cardiopatía isquémica	1
Cirrosis	1





Epilepsia	1
Hiperuricemia	1
Artritis Psoriásica	21

#### 4.2. Duración del tratamiento

El tratamiento mas corto fue de 3 meses y el más largo de 84 meses (7 años), la mediana de duración del tratamiento fue de 24 meses.

Al momento del cierre del período de recolección de datos, 26 pacientes (46,4%) seguían en tratamiento con infliximab.

#### 4.3. Tratamiento combinado

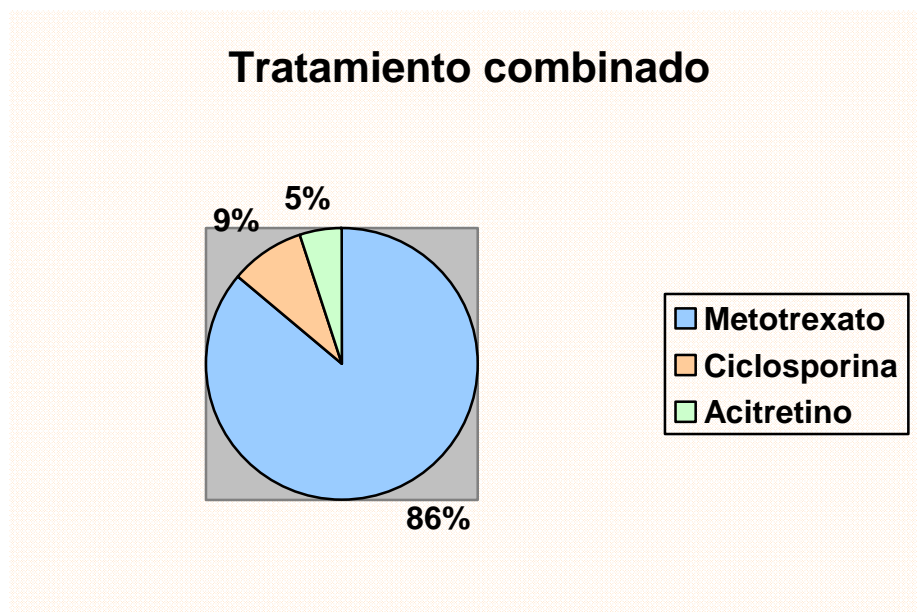
De los 63 cursos de tratamiento, 28 fueron con infliximab en monoterapia durante toda la duración del mismo (44%) mientras que 35 requirieron tratamiento combinado.

De los 35 cursos que requirieron tratamiento combinado, en 26 (74%) éste fue prolongado (se mantuvo el segundo fármaco durante un periodo de tiempo mayor a 4 meses) y en 9 (26%) fue corto ( se mantuvo el segundo fármaco durante un periodo de tiempo menor a 4 meses).

Por otra parte en 24 (68%) de los 35 cursos en los que se realizó tratamiento combinado el segundo fármaco se inició antes de que se cumplan 6 meses de tratamiento con infliximab (tratamiento combinado temprano) y 11 (32%) se iniciaron posteriormente (tratamiento combinado tardío).

En la gran mayoría de casos (86%) se utilizó metotrexato para el tratamiento combinado, en el 9% ciclosporina y en el 5% restante acitretino.

**Figura 1: Tratamiento combinado**





#### 4.4. Intensificación (acortamiento del intervalo entre infusiones)

22 de los 63 cursos de tratamiento requirieron intensificación, es decir acortamiento del intervalo entre infusiones (cada 6 semanas); en el 55% de los casos la intensificación fue corta (< 4 meses) en el 45% restante fue mantenida (> 4 meses).

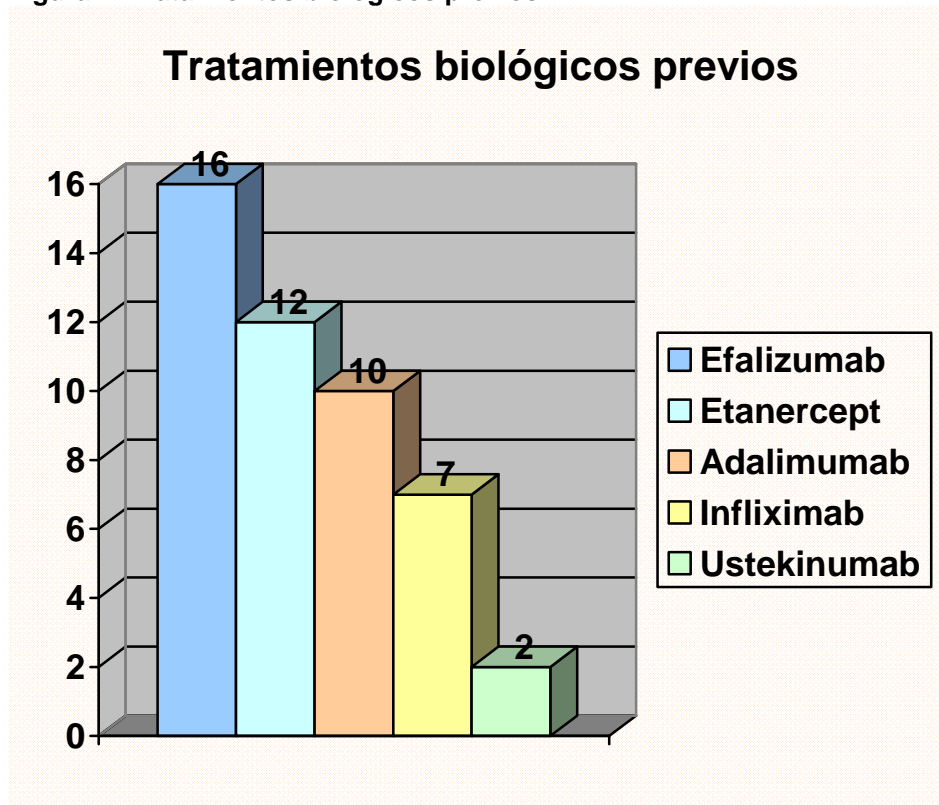
#### 4.5. Alargamiento del intervalo entre infusiones

Sólo en 3 cursos de tratamiento fue posible alargar el intervalo entre las infusiones a 10 semanas, 2 de estos pacientes comenzaron a perder respuesta al cabo de 10 meses por lo que se decidió restablecer el intervalo habitual de infusiones con buena respuesta. El tercer paciente lleva más de 2 años sin perder respuesta a pesar del alargamiento del intervalo.

#### 4.6. Tratamiento biológico previo

En 33 de los 63 cursos de tratamiento los pacientes eran no naive (sin exposición previa a tratamiento biológico) para tratamiento biológico. De estos 33 cursos de tratamiento 9 habían recibido mas de un agente biológico previo. El tratamiento biológico utilizado en mayor número de ocasiones antes del curso de tratamiento con infliximab fue efalizumab, con 16 casos, le siguieron etanercept (12 casos), adalimumab (10 casos), infliximab (7 casos, correspondientes a segundos cursos de tratamiento tras una interrupción de más de 4 meses) y por último ustekinumab (2 casos). Figura 2

Figura 2: Tratamientos biológicos previos



#### 4.7. Tratamientos clásicos previos

**Tabla 3 Tratamientos clásicos previos**

Tratamiento	Número de pacientes
Ciclosporina	30
Metotrexato	31
Fototerapia	24
Acitretino	12

#### 4.8. Motivo de retirada

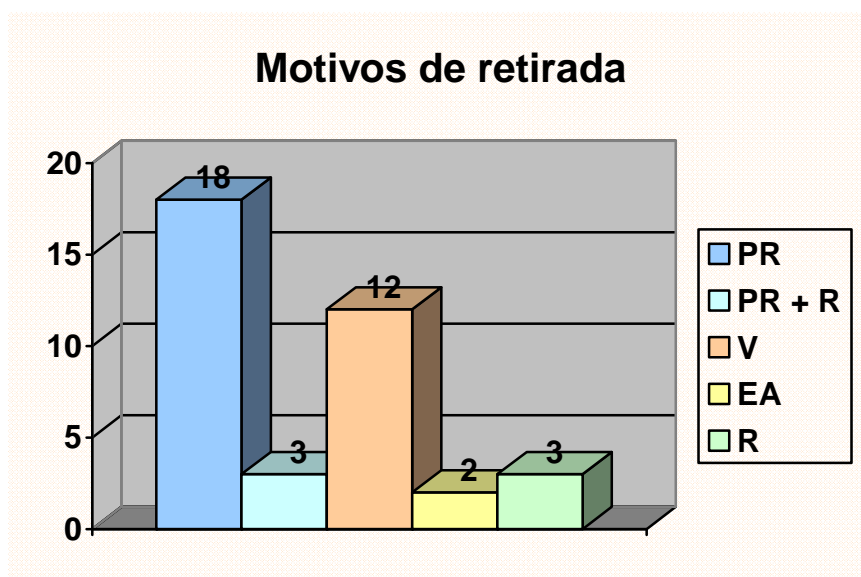
Se interrumpieron 37 de los 63 cursos de tratamiento. Los motivos de retirada fueron los siguientes:

- Pérdida de respuesta: 18
- Reacción de infusión: 2
- Pérdida de respuesta + Reacción de infusión: 3
- Voluntario: 12 (5 por deseo de embarazo, 4 por decisión del paciente, 3 otros)
- Efecto adverso: 2 (1 Carcinoma de pulmón de células grandes, 1 Infección tras intervención de rodilla a pesar de haber parado el tratamiento antes de la intervención)

Se realizó un test de Mann-Whitney (Wilcoxon) para evaluar si había diferencias significativas respecto a la duración del tratamiento en función de cada motivo de retirada (pérdida de respuesta vs el resto, reacción vs el resto, efecto adverso vs el resto y voluntario vs el resto).

Sólo se encontraron diferencias significativas con el motivo de retirada reacción de infusión, los cursos de tratamiento interrumpidos por reacción tuvieron una media y una mediana de duración de 5,2 y 6 meses, mientras que los cursos de tratamiento retirados por otros motivos tuvieron una media y una mediana de duración de 18 y 14,5 meses, respectivamente ( $p=0,017$ ).

**Figura 3: Motivos de retirada**

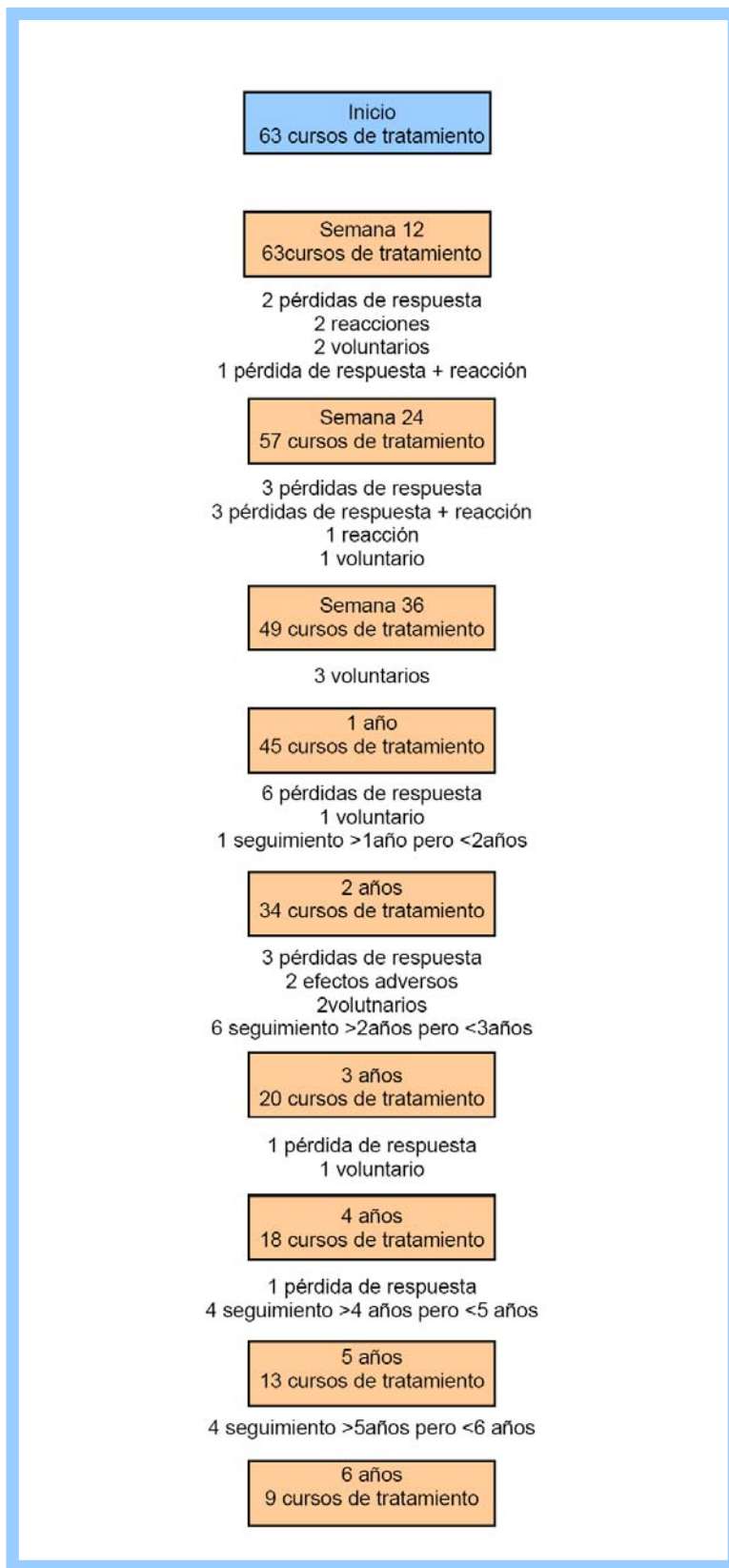


PR: Perdida de respuesta, R: Reacción de infusión, V: Voluntario, EA: Efecto adverso



#### 4.9. Disposición de pacientes

**Figura 4: Disposición de pacientes**



#### 4.10. Eficacia

##### **Semana 12**

Sobre un total de 61 cursos de tratamiento en los que había disponible información en cuanto al PASI en este punto temporal, el 93,4%, el 82% y el 59% de los cursos de tratamiento alcanzaron PASI 50, 75 y 90 respectivamente.

Entre las semanas 12 y 24 se interrumpieron 6 cursos de tratamiento, los motivos de retirada fueron: 2 por pérdida de respuesta, 1 por pérdida de respuesta + reacción, 1 por reacción y 2 voluntarios.

##### **Semana 24**

A la semana 24 llegaron 57 cursos de tratamiento de los cuales había información en cuanto a PASI de 54. El 92,6%, 81,5% y el 66,7% consiguen PASI 50,75 y 90 respectivamente.

Entre las semanas 24 y 36 finalizaron 8 cursos de tratamiento, los motivos de retirada fueron: 3 por pérdida de respuesta, 3 por pérdida de respuesta + reacción, 1 por reacción y 1 voluntario

##### **Semana 36**

A la semana 36 llegaron 49 cursos de tratamiento de los cuales había información disponible para 47, de estos últimos el 95,7%, 89,4% y 61,7% consiguieron PASI 50, 75 y 90 respectivamente.

Entre las semanas 36 y el año finalizaron 4 cursos de tratamientos, en todos ellos el motivo de retirada es voluntario

##### **1 año**

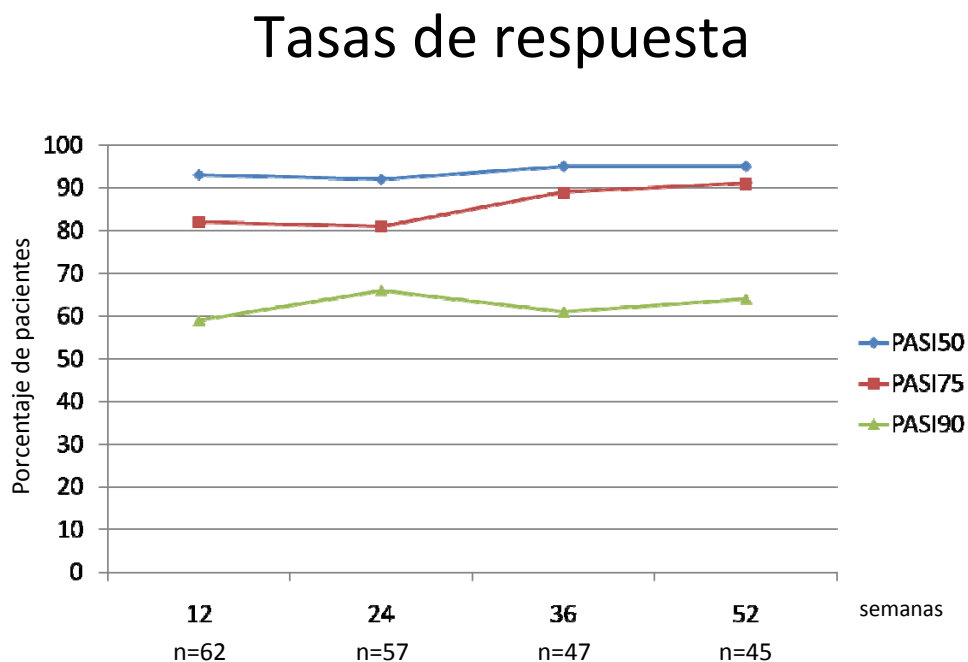
Del total de 63 cursos estudiados 45 completaron el año de tratamiento (71,4%), en este punto de tiempo el 95,6%, 91,1 y 64,4 consiguieron PASI 50, 75 y 90 respectivamente.

Entre el 1er y 2do año de tratamiento finalizaron 8 tratamientos, los motivos de retirada fueron: 7 por pérdida de respuesta y 1 voluntario.

Por otra parte hay 3 cursos de tratamiento que superaron el año de tratamiento y pese a no haberse retirado el fármaco, no llegaron al segundo año de seguimiento por lo que no fueron incluidos en el cálculo de la mejoría de PASI a los dos años.



Figura 5: Tasas de respuesta del primer año de tratamiento



## 2 años

De los 42 pacientes que llegaron al año de tratamiento y había información de seguimiento hasta los 2 años, 34 llegaron a los dos años de tratamiento (80,9%) de estos 34, el 100%, el 100% y el 79,4% consiguieron PASI 50, 75 y 90 respectivamente.

Entre los 2 y 3 años de seguimiento se interrumpieron 8 cursos de tratamiento, los motivos de retirada fueron: 7 por pérdida de respuesta y 1 voluntario. Por otra parte hay 7 cursos de tratamiento que superaron los 2 años de tratamiento y pese a no haberse retirado el fármaco no llegaron al tercer año de seguimiento por lo que no son incluidos en el cálculo de la mejoría de PASI a los 3 años.

## 3 años

De los 27 cursos de tratamiento que llegaron a los 2 años de tratamiento y había información de seguimiento hasta los 3 años, 20 llegaron a los tres años de tratamiento (74%) de estos 20, el 100%, el 100% y el 90% consiguieron PASI 50, 75 y 90 respectivamente.

Entre los 3 y 4 años de seguimiento finalizaron solo 2 cursos de tratamiento, los motivos de retirada fueron: 1 por pérdida de respuesta articular pero no cutánea y 1 voluntario.



## 4 años

De los 18 cursos de tratamiento que llegaron a los 4 años, el 100%, el 94,4% y el 72,2% consiguieron PASI 50, 75 y 90 respectivamente.

Entre los 4 y 5 años de seguimiento finalizó solo 1 curso de tratamiento, el motivo de retirada fue: pérdida de respuesta.

Por otra parte hubo 4 cursos de tratamiento que superaron los 4 años de tratamiento y pese a no haberse retirado el fármaco no llegaron al quinto año de seguimiento por lo que no fueron incluidos en el cálculo de la mejoría de PASI a los 5 años.

## 5 años

De los 13 cursos de tratamiento que llegaron a los 4 años de tratamiento y había información de seguimiento hasta los 5 años, el 100% llegaron a los cinco años de tratamiento, de estos 13, el 100%, el 100% y el 76,9% consiguieron PASI 50, 75 y 90 respectivamente.

Entre los 5 y 6 años no se retiró ningún tratamiento.

Por otra parte hubo 4 cursos de tratamiento que superaron los 5 años de tratamiento y pese a no haberse retirado el fármaco no llegaron al sexto año de seguimiento por lo que no fueron incluidos en el cálculo de la mejoría de PASI a los 6 años.

## 6 años

De los 9 cursos de tratamiento que llegaron a los 5 años de tratamiento y había información de seguimiento hasta los 6 años, el 100% llegó a los seis años de tratamiento, de estos 9, el 100%, el 75% y el 50% consiguieron PASI 50, 75 y 90 respectivamente. En la figura 5 se observan los porcentajes de respuesta PASI 50, 75 y 90 en los años 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

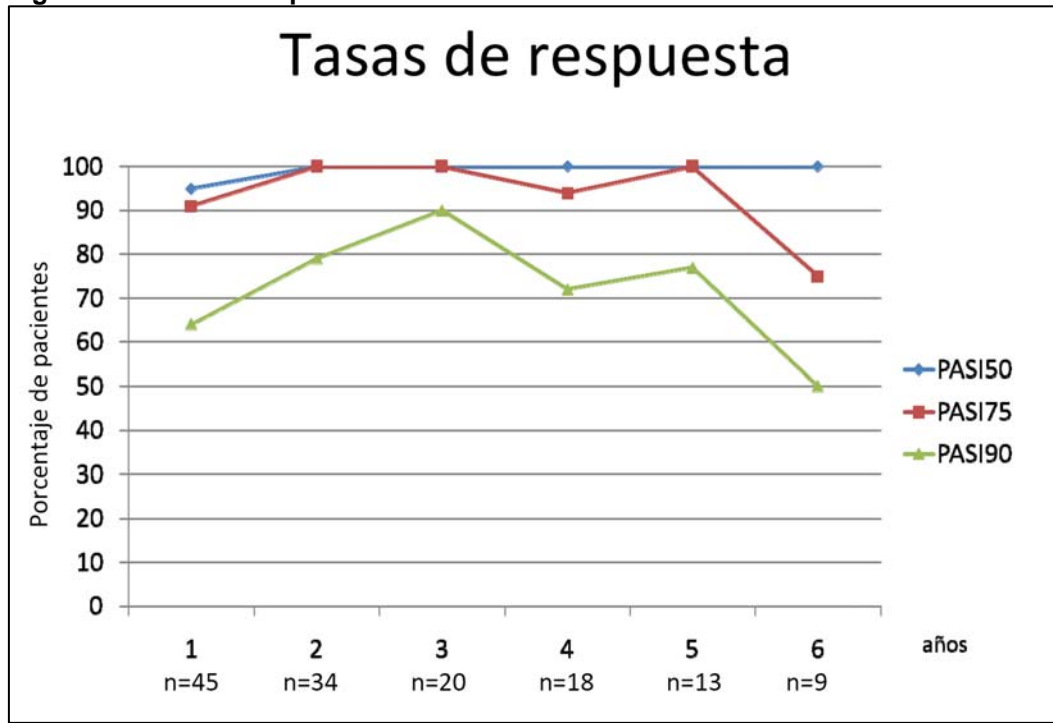
### 4.10.1. Respuesta PASI 75 y obesidad, tratamiento biológico previo y 1er vs 2do curso de tratamiento.

Se realizó un estadístico de contraste Chi-cuadrado en cada punto de tiempo (12,24 y 36 semanas, 1,2,3,4,5 y 6 años) para ver si había diferencias significativas entre el porcentaje de pacientes que conseguían PASI 75 en función de si eran o no obesos, si eran naive o no para tratamiento biológico y si era el 1º o 2º curso de tratamiento.

Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la semana 36 respecto a si los pacientes eran o no naive, en este punto de tiempo el 100% de los pacientes que no habían sido tratados con un agente biológico antes del inicio de infliximab alcanzaron respuesta PASI75 mientras que en el grupo de pacientes no naive el 81% consiguió dicha respuesta ( $p < 0.0001$ )



Figura 6: Tasas de respuesta del 1er al 6to año de tratamiento



#### 4.11. Supervivencia del tratamiento

##### 4.11.1 Supervivencia global del tratamiento

La media de supervivencia fue de 41,4 +- 4,5 meses (IC 95%: 32,7-50,1) y la mediana fue de 30 +- 4,9 (IC 95% 20,3-39,7)

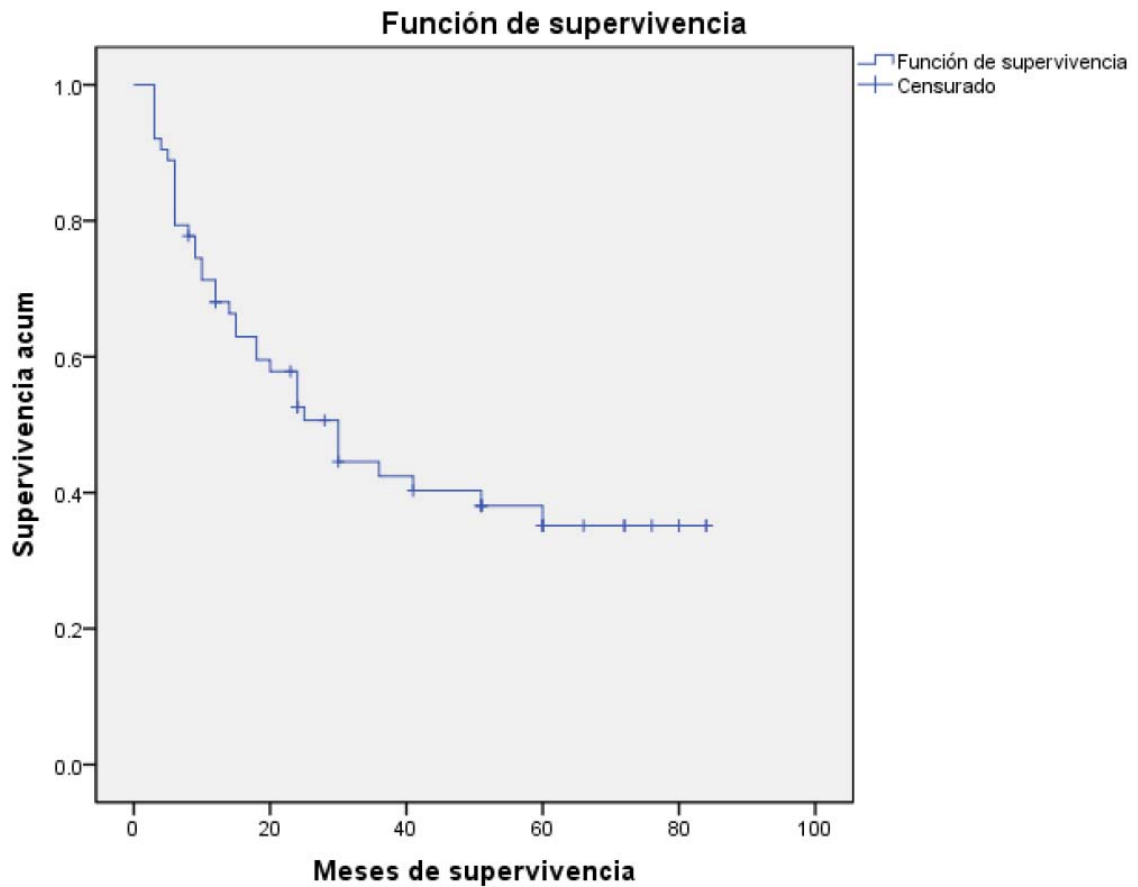
De la curva de Kaplan meier obtenida utilizando como variable respuesta la duración del tratamiento en meses, como variable de censura que sigan tratamiento con infliximab al cierre del período de recolección de datos se obtuvieron las siguientes probabilidades de supervivencia por año:

- 1 año.....70%
- 2 años.....58%
- 3 años.....44%
- 4 años.....40%
- 5 años.....36%
- 6 años.....36%





Figura 7: Probabilidad de supervivencia global



Además se realizó un test de Log-Rank para evaluar si las siguientes variables influían en la supervivencia al tratamiento: tratamiento biológico previo, obesidad, tratamiento combinado (con metotrexato, ciclosporina o acitretino), intensificación (acortamiento del intervalo entre infusiones), fracaso a tratamiento anti-TNF y sexo.

#### 4.9.2 Tratamiento biológico previo

La media y mediana de supervivencia del tratamiento en pacientes naive fueron de 36 y 18 meses mientras que en pacientes no naive fueron de 45,9 y 30 meses pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,195$ )

#### 4.9.3 Obesidad

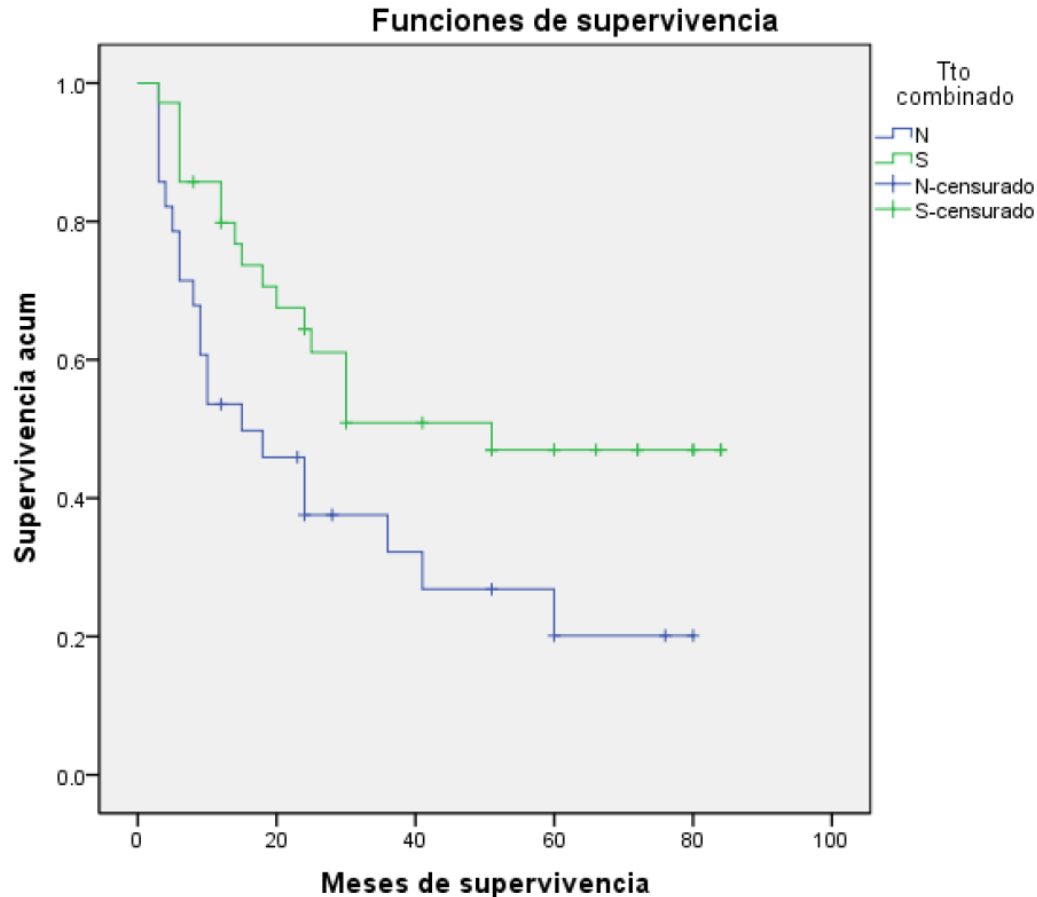
La supervivencia del tratamiento fue menor en obesos (media 33,2 meses, mediana 12 meses) que en no obesos (media: 46,6 meses, mediana: 36 meses) pero estas diferencias no alcanzan la significación estadística ( $p=0,073$ ).



#### 4.9.4 Tratamiento combinado

La supervivencia del tratamiento en pacientes con tratamiento combinado (media 49,6 meses, mediana 38 meses) fue mayor que en pacientes con infliximab en monoterapia (media 30,3 meses, mediana 18,9 meses) estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0,022$ ).

**Figura 8: Influencia del tratamiento combinado en la probabilidad de supervivencia de infliximab**



#### 4.9.5. Intensificación

La mediana de duración de los cursos de tratamiento en los que se acortó el intervalo de infusiones fue de 51 meses mientras que en los que no se realizó intensificación la mediana fue de 18 meses, esta diferencia alcanzó la significación estadística ( $p=0,0463$ )

#### 4.9.6. Fracaso del tratamiento anti-TNF

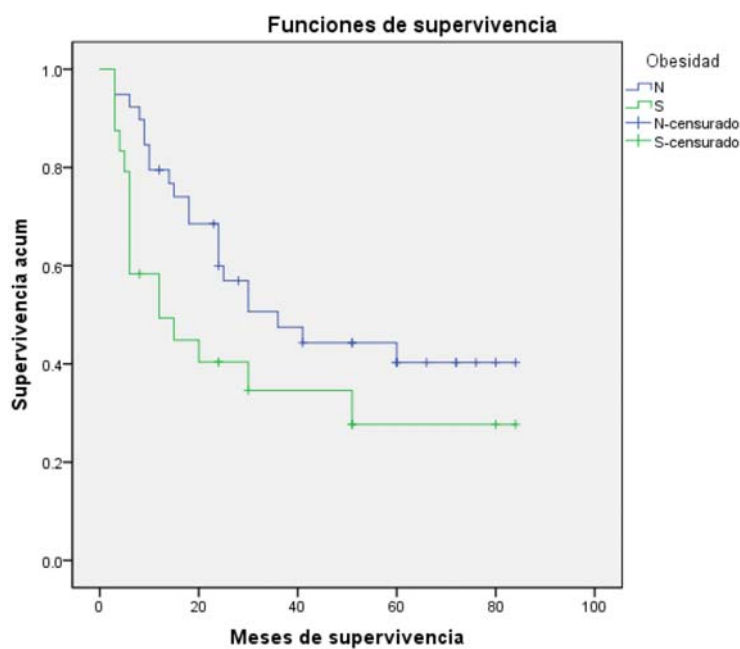
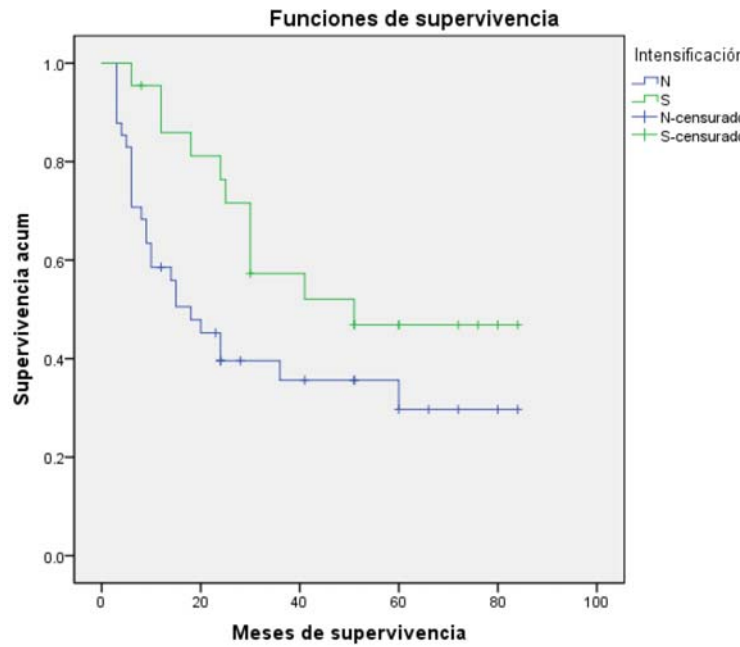
La mediana de duración de los cursos de tratamiento de pacientes que habían interrumpido el tratamiento con otros anti-TNF por pérdida de respuesta fue de 51 meses mientras que en los que no tenían este antecedente la mediana de supervivencia fue de 66 meses, se obtuvo una p que roza la significación estadística ( $p=0,0585$ ).



#### 4.9.7. Sexo

La mediana de duración de los cursos de tratamiento en hombres fue de 51 meses mientras que en mujeres fue de 25 meses ( $p=0,2687$ ).

**Figuras 9 y 10: Influencia de la intensificación y la obesidad en la probabilidad de supervivencia de infliximab**



#### 4.12. Seguridad

2 pacientes dejaron el tratamiento por efectos adversos, 1 por un Carcinoma pulmonar de células grandes y otro por infección tras intervención quirúrgica de rodilla a pesar de que se había parado el infliximab antes de la intervención.

En la tabla 4 se describen todos los efectos adversos reportados.

Las reacciones de infusión se analizan por separado.

2 pacientes tuvieron un mantoux positivo con radiografía de tórax normal, ambos recibieron quimioprofilaxis con isoniazida durante 9 meses, uno de ellos lleva 5 años de tratamiento sin complicaciones relacionadas con la tuberculosis y el otro realizó tratamiento durante 2 años también sin complicaciones.

Hubo un paciente que en el momento del screening tenía mantoux negativo y tras un año y medio de tratamiento con infliximab presentó quantiferon positivo, sin clínica ni radiografía de tórax compatibles con el diagnóstico de tuberculosis activa, se realizó quimioprofilaxis con isoniazida sin complicaciones.

De los 56 pacientes 25 presentaron positividad para ANA a lo largo del seguimiento con valores de 1/80 en 4 casos, 1/160 en 7 casos y 1/320 en 14 casos. De estos 25 pacientes, 7 (28%) estaban en tratamiento combinado con metotrexato o ciclosporina y 7 (28%) tuvieron reacciones de infusión.

13 de los 56 pacientes presentaron elevación de AST, de los cuales el 25% estaba en tratamiento con fármacos que potencialmente pueden elevar esta

**Tabla 4: Efectos adversos**

Efecto adverso	Nº de pacientes
IRVA	6
IRVB	3
Piodermitis	5
Infección de orina	2
Herpes zoster	1
Candidiasis vaginal	1
Verruga vulgar	1
Infección prótesis de rodilla	1
Gastroenteritis	1
Tuberculosis latente	1
Otitis	1
Neuralgia posherpética	1
Nefrolitiasis	1
Fibromialgia	1
Accidente cerebrovascular	1
Hipertensión arterial	2
Colesteatoma	1
Carcinoma de pulmón de célula grande	1
Leucoqueratosis	1
Carcinoma escamoso	2
Síndrome de túnel carpiano	1



Gammapatía monoclonal	1
Diabetes Mellitus	1
Carcinoma basocelular nodular	1
Convulsiones	1
Elevación de AST	13
Elevación de ALT	14
Positividad para ANA	25

IRVA: Infección respiratoria de vías altas, IRVB: Infección respiratoria de vías bajas.

enzima (metotrexato, ciclosporina e isoniacida). En el 80% de los casos la elevación fue leve (menos de 2 veces el limite superior de normalidad) y en el 20% moderada (entre 2 y 5 veces el limite superior de normalidad).

14 de los 56 pacientes presentaron elevación de la ALT, de los cuales el 27% estaba en tratamiento concomitante con fármacos potencialmente hepatotóxicos. En el 63% de los casos la elevación fue moderada y en el 37% restante fue leve.

En total se reportaron 40 efectos adversos (sin incluir reacciones de infusión, elevación de transaminasas y de ANAs). De estos 40 efectos adversos 24 fueron infecciones (60%), las infecciones mas frecuentes fueron las respiratorias (n:9) seguidas por las infecciones cutáneas (n:5). Todas las infecciones excepto una (infección de prótesis de rodilla) fueron leves y no requirieron hospitalización.

Sólo hubo 2 efectos adversos serios, que coincidieron con los 2 cursos de tratamiento que se suspendieron por efecto adverso ya descritos anteriormente.

En pacientes tratados con infliximab se han reportado efectos adversos graves poco frecuentes tales como: síndrome lupus like, tuberculosis extrapulmonar, tuberculosis diseminada, reactivación de hepatitis B, insuficiencia hepática aguda, empeoramiento de insuficiencia cardiaca, pancitopenia, neuritis óptica e inicio o exacerbación de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central y periférico y convulsiones. Sólo un paciente de nuestra serie presentó uno de estos efectos adversos, concretamente convulsiones (3 años después del inicio del tratamiento) pero ya tenia el diagnóstico de epilepsia previamente al inicio de infliximab.

#### 4.12.1 Reacciones de infusión

Se administraron un total de 1069 infusiones y se produjeron 18 reacciones. La incidencia global de reacciones de infusión (agudas y tardías) fue de 1.7% afectando el 22% de los pacientes. El 54% de los pacientes que tuvieron reacciones eran hombres y el 46% mujeres.



Las reacciones ocurrieron entre la primera y undécima infusión. De las 18 reacciones, 14 (77,7%) se produjeron con infliximab en monoterapia mientras que solo 4 (22,3%) se produjeron en pacientes con tratamiento combinado con metotrexato.

De las 18 reacciones que se produjeron, 15 fueron agudas y 3 tardías.

En cuanto a la severidad de las reacciones agudas, 4 fueron leves, 6 moderadas y 5 graves.

La mayoría de reacciones ocurrieron en los primeros 6 meses de tratamiento (77,7%). Solo un paciente presentó reacciones de infusión más allá del año de tratamiento.

3 de los 11 pacientes con reacciones agudas repitieron reacción. De los 3 que repitieron reacción 2 habían recibido premedicación con difenhidramina y paracetamol.

De los 13 pacientes que tuvieron reacciones de infusión, solo 2 seguían tratamiento en el momento de la recogida de datos, uno de ellos lleva 19 infusiones tras la reacción y el otro lleva 28 infusiones. De los 11 que no seguían tratamiento 4 lo dejaron por pérdida de respuesta + reacción, 5 por pérdida de respuesta y 2 por reacción, en estos dos últimos pacientes la decisión de parar el tratamiento no fue por la gravedad de la reacción sino por la recurrencia de la misma a pesar de una correcta premedicación.

**Tabla 5: Clasificación de las reacciones infusionales según severidad (6)**

Leves	Moderadas	Graves
Cefalea	Los mismos síntomas que las leves	Los mismos síntomas que las moderadas
Diaforesis	+	+
Dolor de garganta	Disfagia	Hipotensión o hipertensión arterial grave
Dolor lumbar	Hipotensión o hipertensión arterial	(± 40 mmHg con respecto
Hiperemia	(± 20 mmHg con respecto al control	al control basal)
Náuseas	basal)	Hipertermia con escalofríos (≥ 39 °C)
Palpitaciones	Opresión/dolor torácico	Edema de laringe o de faringe con
Prurito	Edema facial, de manos o labial	estridor
Erupción cutánea	Sensación de falta de aire	Disnea
Rubefacción	Hiperemia (acompañada de sensación	Broncoespasmo grave
Vértigo	de calor o fiebre)	Crisis convulsivas
Vómitos	Hipertermia (< 39 °C)	Dolor torácico significativo
	Palpitaciones, taquicardia	
	Urticaria	



#### 4.12.1.1 Clínica de las reacciones agudas

Disnea 53% de las reacciones agudas (8 de 15 reacciones agudas)

Eritema facial 40% (6 de 15)

Nauseas y o vómitos 40% (6 de 15)

Dolor u opresión torácica 33% (5 de 15)

Hipertensión 3 de 15

Hipotensión 2 de 15

Mareos 2 de 15

Rash eritematoso 2 de 15

Prurito 2 de 15

Sofocación 2 de 15

Sudoración 2 de 15

Dolor lumbar 1 de 15

Bradycardia 1 de 15

13 de las 14 reacciones agudas (92,3%) en las que había información en cuanto al momento de inicio de la clínica, ocurrieron antes de la primera hora de la infusión. En 11 de estas 14 reacciones (78%) el inicio fue en los primeros 20 minutos desde el comienzo de la infusión.

#### 4.12.1.2. Clínica de las reacciones tardías

Se produjeron 3 reacciones tardías que afectaron a 2 pacientes, la clínica fue similar y consistió en artralgias y sensación distérmica al día siguiente de la infusión, dichos síntomas duraron alrededor de 24hs en todos los casos.

#### 4.12.1.3. Manejo de las reacciones agudas

-Leves:

Detención de la infusión y administración de difenhidramina 50mg IV

-Moderadas y Graves

Detención de la infusión y administración de Hidrocortisona 100 o 200mg IV. o Metilprednisolona 20mg IV +- difenhidramina 50mg IV

-Premedicación

En los pacientes que a pesar de presentar reacciones siguieron tratamiento con infliximab se realizó premedicación en las siguientes infusiones con difenhidramina 50mg IV +- paracetamol 500mg vía oral 90 minutos antes de la infusión +- hidrocortisona 100mg IV.





## **5. Discusión**

Los tratamientos biológicos representan un nuevo paradigma en el tratamiento de la psoriasis ya que en lugar del uso rotacional de los tratamientos clásicos, los biológicos se utilizan de manera continua hasta que pierden eficacia o aparece algún efecto no deseado. (23)

Los ensayos clínicos no proporcionan información respecto a la eficacia y seguridad a largo plazo en el contexto de la práctica clínica habitual por lo que es necesario recurrir a datos de registros y estudio de cohortes.

Este estudio retrospectivo refleja la experiencia de más de 7 años en el tratamiento con infliximab de pacientes con psoriasis moderada grave en un único centro, bajo las condiciones propias de la práctica clínica que se diferencian en gran medida de lo que ocurre en los ensayos clínicos pivotaes, en los cuales los pacientes, para ser incluidos, debían ser naive para agentes biológicos y una vez iniciado el estudio no podían recibir tratamiento concomitante con metotrexato, ciclosporina o acitretino. Otra diferencia fundamental es la duración del seguimiento que en ningún caso supera el año de tratamiento. (16, 17)

En el ensayo clínico de fase II, SPIRIT que incluyó 249 pacientes que se randomizaron a tratamiento con infliximab a 5mg/kg, 3mg/kg y placebo, el 88% de los pacientes en el grupo de 5mg/kg alcanzó PASI 75 en la semana 10, en nuestra serie el 82% de los pacientes consiguió dicha respuesta en la semana 12, estos datos demuestran una vez mas que tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica mas del 80% de los pacientes tratados con infliximab alcanzan la respuesta PASI 75 al final de la fase de inducción. (13-20)

A las 12 semanas 4 de los 61 cursos de tratamiento no alcanzaron la respuesta PASI 50, esta información pone de manifiesto que hay pacientes que presentan un fracaso precoz al tratamiento y por lo tanto requieren tomar una decisión terapéutica que puede ser cambiar de biológico, iniciar tratamiento combinado o intensificar el tratamiento, el declinarse por una de estas opciones dependerá de cada caso en particular. (23)

En el ensayo clínico de fase III EXPRESS el 61% de los pacientes consiguió la respuesta PASI 75 tras un año de tratamiento a la dosis de 5mg/kg, (17) en nuestro estudio el 91,1% de los pacientes (41 de 45) consiguió dicha respuesta, esta diferencia podría explicarse por varios factores: en primer lugar como ya se comentó anteriormente, en la práctica clínica a diferencia de los ensayos clínicos se puede utilizar tratamiento combinado o acortar el intervalo de dosis en pacientes que responden menos al tratamiento, por otra parte el método de análisis que utilizamos para evaluar el porcentaje de pacientes que alcanzó dicha respuesta fue el análisis *as treated* que ignora los pacientes que han interrumpido el tratamiento, introduciendo así un sesgo de selección a favor de los consiguen buenos resultados terapéuticos, en cambio en los enayos clínicos se utiliza habitualmente el análisis *intent to treat*. Papoutsaki et al estudiaron el impacto que tienen los diferentes métodos para presentar los resultados de eficacia de agentes biológicos en estudios con largos períodos de seguimiento, concretamente compararon los métodos: *Non-responder*



*imputation (NRI), Last observation carried forward (LOCF) y Observed values analysis (as-treated)* y ponen de manifiesto que el análisis *as treated* obtiene porcentajes de respuesta PASI mas altos que el resto, siendo el NRI el análisis mas conservador de los tres estudiados. (24)

La supervivencia de un tratamiento es un indicador global de su buen funcionamiento, dado que depende de la eficacia, de los efectos adversos y de la satisfacción del paciente con el tratamiento. (25-27) Además la baja supervivencia de un tratamiento es uno de los factores que más incrementan el coste económico. (28)

Dos estudios previos coinciden en que los mayores predictores negativos de menor supervivencia son el sexo femenino OD 0,258 y el tratamiento previo con un anti TNF OD 0,072 ( $p < 0,006$ ). (21,29) En nuestra serie observamos que el fracaso previo a un anti-TNF disminuía 15 meses la mediana de supervivencia ( $p=0,0585$ ). Las mujeres tuvieron una mediana de supervivencia de 25 meses mientras que los hombres de 51 meses pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,2687$ ).

La edad, el PASI basal, la presencia de artritis psoriásica, las comorbilidades, el peso y el tratamiento concomitante con metotrexato no han demostrado tener influencia estadísticamente significativa en la supervivencia del tratamiento. (21,29)

En nuestra serie la supervivencia del tratamiento en no obesos mostró una mediana 2 años más alta que la de obesos con una  $p$  de 0,073 que si bien no alcanza la significación estadística refleja una tendencia que podría confirmarse en estudios con mayor número de pacientes. El hecho de que la dosis de infliximab se ajuste por peso contrasta en cierta medida con esta observación. Hay evidencias de que el aumento de dosis de infliximab ya sea en forma de acortamiento del intervalo entre infusiones a 6 semanas o bien la administración de una cantidad mayor a 5mg/kg/infusión aumenta la supervivencia del tratamiento. (29) Nuestra serie avala esta observación, ya que la intensificación fue el factor que mayor influencia positiva tuvo en la supervivencia al tratamiento, los pacientes en los que se realizó intensificación presentaron una mediana de supervivencia de 51 meses frente a los 18 meses en los pacientes en los que no se incrementó la dosis ( $p=0,0432$ )

Por otra parte en el primer primer ensayo clínico publicado de infliximab para tratar pacientes con psoriasis, ya se puso de manifiesto que la dosis 10mg/kg era más eficaz que la dosis 5mg/kg. (20)

Otro de los factores que tuvieron una influencia significativa en la supervivencia de infliximab fue el tratamiento combinado, que consiguió una mediana de 38 meses vs los 18,9 meses de los pacientes tratados con infliximab en monoterapia; esto podría explicarse entre otras cosas por el hecho ya demostrado de que el metotrexato disminuye el tiempo de aclaramiento de infliximab. (30) Sin embargo hay estudios en los cuales los pacientes en tratamiento concomitante con metotrexato requerían con mayor frecuencia aumentar la dosis de infliximab. (16, 31)

La probabilidad de supervivencia de infliximab en nuestro estudio (40% a los 4 años) fue algo menor a la reportada en el estudio de Mehren et al (50% a los 4 años). Por otra parte Gniadecki et al. compararon la supervivencia de Etanercept, Adalimumab e Infliximab, este último fue el que consiguió el



porcentaje más alto de supervivencia (70% a los 4 años de infliximab vs 40% de etanercept y adalimumab).

El motivo de retirada que se reportó con mayor frecuencia fue la pérdida de respuesta, lo que coincide con el resultado de un estudio de similares características que incluyó 92 cursos de tratamiento con infliximab. (21, 29)

Respecto a la seguridad del fármaco, en un metaanálisis que incluyó 1495 pacientes con un período de tratamiento de entre 10 y 30 semanas comparando la eficacia y seguridad de alefacept, efalizumab, etanercept e infliximab los efectos adversos más frecuentes fueron infecciones sobretodo de vías respiratorias altas, cefalea y aumento de AST y ALT. (32) En nuestro estudio 13 y 14 de los 56 pacientes presentaron elevación de AST y ALT respectivamente.,En ningún caso esta elevación fue grave (>5 veces el límite superior de normalidad). El efecto adverso mas frecuente fue la elevación de ANA ( en 25 de 56 pacientes), que no tuvo repercusión clínica. En un ensayo clínico controlado y randomizado de pacientes con artritis reumatoide se reportó que el 53% de los pacientes pueden desarrollar ANA y el 7% anti DNAs durante la terapia con infliximab y que estas alteraciones fueron en la mayoría de casos transitorias y sin repercusión clínica, menos del 1% de los pacientes con autoanticuerpos tuvo clínica de lupus eritematoso, en estos casos se recomienda la interrupción del tratamiento. (33)

El segundo efecto adverso más frecuente en esta serie fueron las infecciones 24 de 56 pacientes, sobretodo respiratorias y cutáneas, 23 de las 24 infecciones fueron clasificadas como leves.

No hubo casos de síndrome lupus like, reactivación de virus hepatitis B, insuficiencia hepática aguda, empeoramiento de insuficiencia cardíaca, pancitopenia, neuritis óptica e ni inicio o exacerbación de enfermedades desmielinizantes.

A diferencia del resto de tratamientos biológicos para psoriasis, infliximab se administra en forma de infusiones vía endovenosa durante 2 horas y de acuerdo con la ficha técnica del producto requiere además un período de monitorización postinfusión de entre 1 y 2 horas. (34)

La inmensa mayoría de reacciones ocurren durante la primera hora de la infusión. (35, 36) En reumatología y gastroenterología se están acelerando las infusiones a partir de la quinta administración de infliximab. Un estudio en pacientes con artritis reumatoide tratados con infliximab ha puesto de manifiesto que un protocolo de aceleración de las infusiones no aumentaba el riesgo de reacciones, dicho protocolo consistía en administrar el fármaco en una hora y monitorizar al paciente una hora post infusión a partir de la quinta y hasta la décima infusión, mientras que a partir de la undécima de infusión el tiempo de administración del fármaco fue de 30 minutos al igual que el tiempo de monitorización postinfusión. (37) Hallazgos similares se obtuvieron en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. (35, 38)

En pacientes con psoriasis no se han evaluado protocolos de infusión rápida y es difícil extrapolar resultados de estudios en reumatología y gastroenterología debido a las importantes diferencias entre estos grupos de pacientes. A menudo los pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal y con Artritis reumatoide reciben concomitantemente tratamiento con inmunomoduladores



como azatioprina y leflunomida, además los pacientes con Artritis reumatoide son tratados con dosis mas bajas de infliximab (3mg/kg). (34)

En nuestro estudio 14 de las 15 reacciones agudas ocurrieron en la primera hora de la infusión, la restante ocurrió a las 2 horas del inicio de la infusión y fue leve. Se produjeron 5 reacciones graves, de las cuales todas menos una tuvieron lugar en la tercera infusión, lo que coincide con la experiencia de Wee et al. También fue similar la incidencia de reacciones en total (agudas y crónicas) que en nuestro estudio fue de 1,7% (18 de 1069) y en el estudio de Wee et al fue de 1,5% (13 de 858). (36).

Todas las reacciones, tanto agudas como crónicas ocurrieron en las primeras 11 infusiones. Estos datos sugieren un riesgo potencialmente bajo de presentar reacciones de infusión más allá de los 18 meses de tratamiento. Un estudio previo reportó que todas las reacciones de infusión se produjeron en el transcurso de las primeras 12 infusiones, lo que respalda nuestra hipótesis. (36)

Otro aspecto importante de las reacciones de infusión es que representarían un predictor de fracaso terapéutico. En nuestro estudio los pacientes que interrumpieron el tratamiento por este motivo lo hicieron con un promedio de 1 año antes que los que lo interrumpieron por otros motivos ( $p=0,017$ ).

De los 13 pacientes que tuvieron reacciones de infusión, solo 2 seguían tratamiento al final de la recolección de datos. Esta misma observación ha sido reportada en otro estudio de pacientes con psoriasis y también en pacientes con enfermedad de Crohn. (36, 39)

El uso concomitante de metotrexato reduce la incidencia de reacciones de infusión y de anticuerpos anti infliximab en pacientes con artritis reumatoide y enfermedad de Crohn (40-42) En nuestro estudio la mayoría de reacciones ocurrieron en pacientes que no recibían concomitantemente metotrexato (14 de 18 reacciones, 77,7%).

El porcentaje de pacientes que tuvieron reacciones fue relativamente elevado (22%), se estima que el porcentaje de pacientes con psoriasis tratados con infliximab que desarrollan reacciones de infusión va de 3 a 22%. (31)



## **6. Conclusiones**

En esta serie de pacientes el tratamiento con infliximab de pacientes con psoriasis moderada a grave ha demostrado ser efectivo y seguro a corto y largo plazo.

El acortamiento del intervalo entre infusiones fue el predictor positivo mas importante de supervivencia del tratamiento, seguido por el tratamiento combinado. El factor predictor negativo de supervivencia más importante parece ser el fracaso previo a otros anti TNF.

Este estudio también pone de manifiesto que las reacciones de infusión son el motivo de retirada que más acorta el tratamiento comparado con el resto de causas de interrupción del fármaco.

Por otra parte, dado que la mayoría de reacciones de infusión ocurren en la primera hora de la infusión, parece prudente aumentar la velocidad de las infusiones sobretodo a partir del año de tratamiento, momento a partir del cual es poco probable que se produzcan reacciones.



## **7. Conflicto de intereses**

El autor declara no tener conflicto de intereses



## **8. Agradecimientos**

Al Dr. Puig por la ayuda en el diseño del estudio y en el análisis estadístico de los datos.

A Cristina Baeza e Ignasi Gich del departamento de Epidemiología y Estadística por la ayuda en el cálculo de la supervivencia del tratamiento.

A mi familia por el apoyo incondicional.





## **9. Bibliografía**

1. Greaves MW, Weinstein GD. Treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 1995; 322: 581–88.
2. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 277–84.
3. Boffa MJ, Chalmers RJG. Methotrexate for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:399-408.
4. Sterry W, Barker J, Boehncke WH, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004; 151 (suppl 69): 3–17.
5. 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.
6. Puig Sanz L, Sáez E, Lozano MJ, Bordas X, Carrascosa JM, Gallardo F, Luelmo J, Sánchez-Regaña M, Alsina M, García-Patos V. Reactions to infliximab infusions in dermatologic patients: consensus statement and treatment protocol. *Actas Dermosifiliogr*. 2009 Mar;100(2):103-12. Review.
7. Bonifati C et al. Correlated increases of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and granulocyte monocyte-colony-stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients-relationship with disease severity. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 383-87.
8. Nickoloff BJ et al. Cellular localization of interleukin-8 and its inducer, tumour necrosis factor-alpha in psoriasis. *Am J Pathol* 1991; 138: 129-40.
9. Kristensen M et al. Localization of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and its receptors in normal and psoriatic skin: epidermal cells Express the 55-kD but not the 75Kd TNF receptor. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 354-62.
10. Reich K, Garbe C, Blaschke V, et al. Response of psoriasis to interleukin-10 is associated with suppression of cutaneous type 1 inflammation, downregulation of the epidermal interleukin-8/CXCR2 pathway and normalization of keratinocyte maturation. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 319–29.
11. Mussi A, Bonifati C, Carducci M, et al. Serum TNF-alpha levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. *J Biol Regul Homeost Agents* 1997; 11: 115–18.
12. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066–72
13. Warren RB, Brown BC, Lavery D et al. Biologic therapies for psoriasis: practical experience in a U.K. tertiary referral centre. *Br J Dermatol* 2009; 160:162–9.
14. Ahmad K, Rogers S. Three years' experience with infliximab in recalcitrant psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31:630–3.
15. 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.
16. Gottlieb AB, Evans R, Li S et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, doubleblind,



- placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:534–42.
17. Reich K, Nestle FO, Papp K 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.
  18. Reich K, Nestle FO, Papp K 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.
  19. Feldman SR, Gordon KB, Bala M 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.
  20. 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: 1842–1847.
  21. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2011 May;164(5):1091-6.
  22. Puig L, Carrascosa JM, Daude ´n E et al. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of moderate to severe psoriasis with biologics agents. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: 386–413.
  23. Reich K, Griffiths C, Barker J, Chimenti S, Daudén E, Giannetti A, et al. Recommendations for the long-term treatment of psoriasis with infliximab: a dermatology expert group consensus. *Dermatology* 2008; 217: 268–275
  - 24 Papoutsaki M, Talamonti M, Giunta A, Costanzo A, Ruzzetti M, Teoli M, Chimenti S. The impact of methodological approaches for presenting long-term clinical data on estimates of efficacy in psoriasis illustrated by three-year treatment data on infliximab. *Dermatology*. 2010;221 Suppl 1:43-7.
  25. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002; 288:2868–79.
  26. Lee IA, Maibach HI. Pharmionics in dermatology: a review of topical medication adherence. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7:231–6.
  27. Storm A, Andersen SE, Benfeldt E et al. One in 3 prescriptions are never redeemed: primary nonadherence in an outpatient clinic. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59:27–33.
  28. Elliott RA, Barber N, Horne R. Cost-effectiveness of adherence enhancing interventions: a quality assessment of the evidence. *Ann Pharmacother* 2005; 39:508–15.
  29. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1091–1096.
  30. Klotz U, Teml A, Schwab M. Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(8):645-60. Review.
  31. Antoniou C, Stefanaki I, Stratigos A, Moustou E, Vergou T, Stavropoulos P, Avgerinou G, Rigopoulos D, Katsambas AD. Infliximab for the treatment of



- psoriasis in Greece: 4 years of clinical experience at a single centre. *Br J Dermatol.* 2010 May;162(5):1117-23
32. Brimhall A.K et al. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008; 159: 274-285
33. Stratigos AJ, Antoniou C, Stamatzioudaki S et al. Discoid lupus erythematosus-like eruption induced by infliximab. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29:150–3.
- 34 Merck Sharp Dohme and (MSD). Remicade. Summary of Product Characteristics. Hoddesdon, U.K.: MSD, 2011.
35. Bhat S, Sharma D, Doherty P et al. Are accelerated infliximab infusions safe in patients with inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:1922–5.
36. Wee JS, Petrof G, Jackson K, Barker JN, Smith CH. Infliximab for the treatment of psoriasis in the U.K.: 9years' experience of infusion reactions at a single centre. *Br J Dermatol.* 2012 Aug;167(2):411-6.
37. Buch MH, Bryer D, Lindsay S et al. Shortening infusion times for infliximab administration. *Rheumatology* 2008; 45:485–6.
38. Clare DF, Alexander FC, Mike S et al. Accelerated infliximab infusions are safe and well tolerated in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21:71–5.
39. Moss AC, Fernandez-Becker N, Jo Kim K et al. The impact of infliximab infusion reactions on long-term outcomes in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:221–7.
40. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1552–63.
41. Kapetanovic MC, Larsson L, Truedsson L et al. Predictors of infusion reactions during infliximab treatment in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R131.
42. Vermeire S, Noman M, Van Assche G et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007; 56:1226–31.



## 10. Anexo: Análisis estadístico de supervivencia del tratamiento

Kaplan-Meier

[Conjunto\_de\_datos2] U:\CarpIR\_CAIBER\_Aleatorizacions\ESTUDIS\REGISTRO CONSULTAS\2012\2012\_08\_07. JORGE LUIS SPERTINO\DATOS\SUPERVIVENCIA.sav

Resumen del procesamiento de los casos

Nº total	Nº de eventos	Censurado	
		Nº	Porcentaje
63	37	26	41.3%

Tabla de supervivencia

	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen
			Estimación	Error típico		
1	3.000	N	.	.	1	62
2	3.000	N	.	.	2	61
3	3.000	N	.	.	3	60
4	3.000	N	.	.	4	59
5	3.000	N	.921	.034	5	58
6	4.000	N	.905	.037	6	57
7	5.000	N	.889	.040	7	56
8	6.000	N	.	.	8	55
9	6.000	N	.	.	9	54
10	6.000	N	.	.	10	53
11	6.000	N	.	.	11	52
12	6.000	N	.	.	12	51
13	6.000	N	.794	.051	13	50
14	8.000	N	.778	.052	14	49
15	8.000	S	.	.	14	48
16	9.000	N	.	.	15	47
17	9.000	N	.745	.055	16	46
18	10.000	N	.	.	17	45
19	10.000	N	.713	.057	18	44
20	12.000	N	.	.	19	43
21	12.000	N	.681	.059	20	42



22	12.000	S	.	.	20	41
23	12.000	S	.	.	20	40
24	14.000	N	.664	.060	21	39
25	15.000	N	.	.	22	38
26	15.000	N	.630	.061	23	37
27	18.000	N	.	.	24	36
28	18.000	N	.595	.063	25	35
29	20.000	N	.578	.063	26	34
30	23.000	S	.	.	26	33
31	24.000	N	.	.	27	32
32	24.000	N	.	.	28	31
33	24.000	N	.526	.064	29	30
34	24.000	S	.	.	29	29
35	24.000	S	.	.	29	28
36	24.000	S	.	.	29	27
37	25.000	N	.506	.065	30	26
38	28.000	S	.	.	30	25
39	30.000	N	.	.	31	24
40	30.000	N	.	.	32	23
41	30.000	N	.446	.066	33	22
42	30.000	S	.	.	33	21
43	36.000	N	.424	.066	34	20
44	41.000	N	.403	.066	35	19
45	41.000	S	.	.	35	18
46	51.000	N	.381	.066	36	17
47	51.000	S	.	.	36	16
48	51.000	S	.	.	36	15
49	51.000	S	.	.	36	14
50	51.000	S	.	.	36	13
51	60.000	N	.352	.067	37	12
52	60.000	S	.	.	37	11
53	60.000	S	.	.	37	10
54	60.000	S	.	.	37	9
55	66.000	S	.	.	37	8
56	72.000	S	.	.	37	7
57	72.000	S	.	.	37	6
58	76.000	S	.	.	37	5
59	80.000	S	.	.	37	4
60	80.000	S	.	.	37	3
61	80.000	S	.	.	37	2
62	84.000	S	.	.	37	1
63	84.000	S	.	.	37	0



Medias y medianas del tiempo de supervivencia

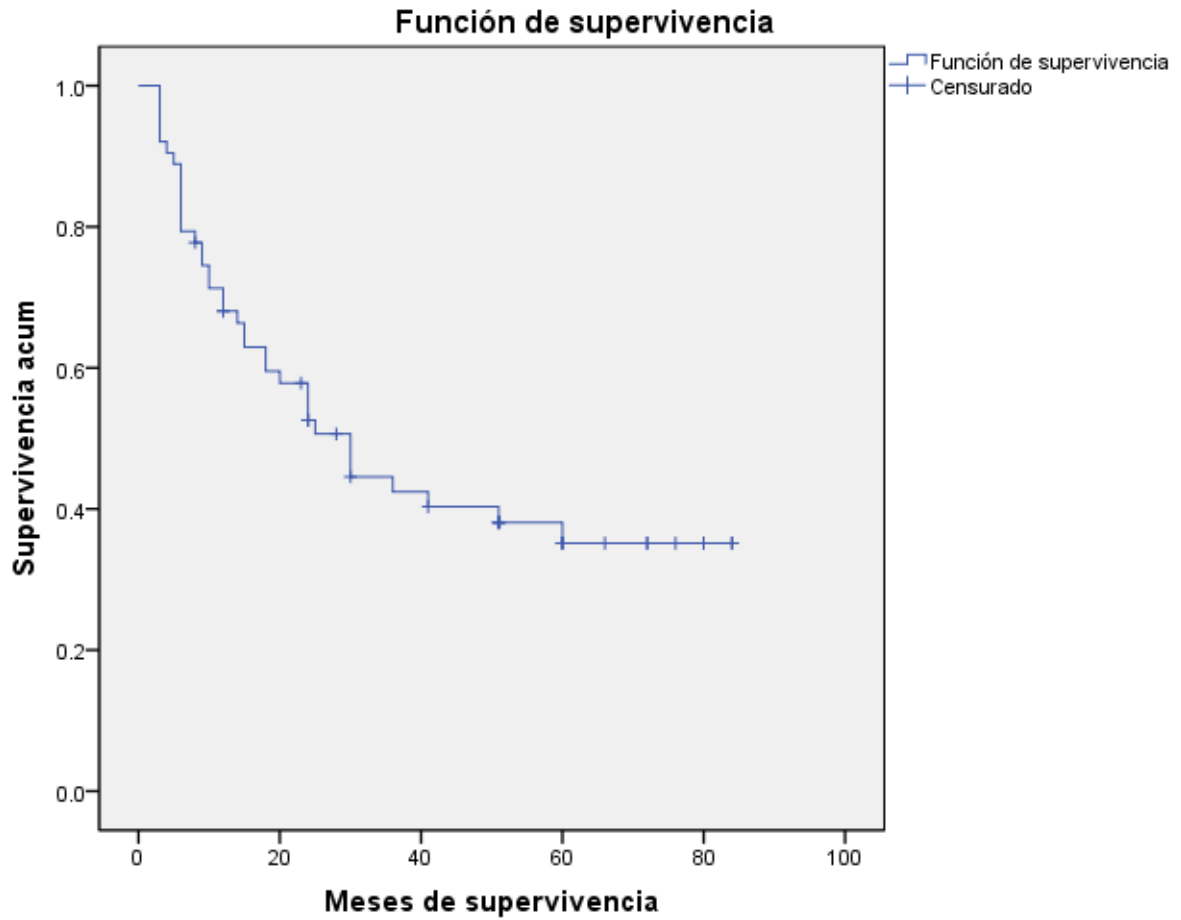
<b>Media<sup>a</sup></b>				<b>Mediana</b>	
<b>Estimación</b>	<b>Error típico</b>	<b>Intervalo de confianza al 95%</b>		<b>Estimación</b>	<b>Error típico</b>
		<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>		
<b>41.418</b>	<b>4.451</b>	<b>32.694</b>	<b>50.141</b>	<b>30.000</b>	<b>4.957</b>

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

<b>Mediana</b>	
<b>Intervalo de confianza al 95%</b>	
<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>
<b>20.284</b>	<b>39.716</b>

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.





```
KM Mesesdesupervivencia BY NaiveSN  
/STATUS=SiguettoactualmenteSN(1)  
/PRINT TABLE MEAN  
/PLOT SURVIVAL  
/TEST LOGRANK  
/COMPARE OVERALL POOLED.
```

Kaplan-Meier

```
[Conjunto_de_datos2] U:\CarpIR_CAIBER_Aleatorizacions\ESTUDIS\REGISTRO  
CONSULTAS\2012\2012_08_07. JORGE LUIS SPERTINODATOS\SUPERVIVENCIA.sav
```

Resumen del procesamiento de los casos





Naive S N	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
N	33	17	16	48.5%
S	30	20	10	33.3%
Global	63	37	26	41.3%

Tabla de supervivencia

Naive S N	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen
			Estimación	Error típico		
N 1	6.000	N	.	.	1	32
2	6.000	N	.	.	2	31
3	6.000	N	.909	.050	3	30
4	8.000	N	.879	.057	4	29
5	8.000	S	.	.	4	28
6	9.000	N	.847	.063	5	27
7	12.000	N	.816	.068	6	26
8	12.000	S	.	.	6	25
9	12.000	S	.	.	6	24
10	14.000	N	.782	.073	7	23
11	15.000	N	.	.	8	22
12	15.000	N	.714	.081	9	21
13	20.000	N	.680	.084	10	20
14	23.000	S	.	.	10	19
15	24.000	N	.	.	11	18
16	24.000	N	.608	.089	12	17
17	24.000	S	.	.	12	16
18	24.000	S	.	.	12	15
19	24.000	S	.	.	12	14
20	25.000	N	.565	.093	13	13
21	28.000	S	.	.	13	12
22	30.000	N	.	.	14	11
23	30.000	N	.471	.098	15	10
24	51.000	N	.424	.099	16	9
25	51.000	S	.	.	16	8
26	60.000	N	.371	.100	17	7



	27	60.000	S	.	.	17	6
	28	60.000	S	.	.	17	5
	29	66.000	S	.	.	17	4
	30	72.000	S	.	.	17	3
	31	80.000	S	.	.	17	2
	32	80.000	S	.	.	17	1
	33	84.000	S	.	.	17	0
<b>S</b>	1	3.000	N	.	.	1	29
	2	3.000	N	.	.	2	28
	3	3.000	N	.	.	3	27
	4	3.000	N	.	.	4	26
	5	3.000	N	.833	.068	5	25
	6	4.000	N	.800	.073	6	24
	7	5.000	N	.767	.077	7	23
	8	6.000	N	.	.	8	22
	9	6.000	N	.	.	9	21
	10	6.000	N	.667	.086	10	20
	11	9.000	N	.633	.088	11	19
	12	10.000	N	.	.	12	18
	13	10.000	N	.567	.090	13	17
	14	12.000	N	.533	.091	14	16
	15	18.000	N	.	.	15	15
	16	18.000	N	.467	.091	16	14
	17	24.000	N	.433	.090	17	13
	18	30.000	N	.400	.089	18	12
	19	30.000	S	.	.	18	11
	20	36.000	N	.364	.088	19	10
	21	41.000	N	.327	.087	20	9
	22	41.000	S	.	.	20	8
	23	51.000	S	.	.	20	7
	24	51.000	S	.	.	20	6
	25	51.000	S	.	.	20	5
	26	60.000	S	.	.	20	4
	27	72.000	S	.	.	20	3
	28	76.000	S	.	.	20	2
	29	80.000	S	.	.	20	1
	30	84.000	S	.	.	20	0



Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Naive S N	Media <sup>a</sup>				Mediana	
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico
			Límite inferior	Límite superior		
N	45.976	6.150	33.922	58.030	30.000	18.099
S	36.058	6.377	23.558	48.557	18.000	9.564
Global	41.418	4.451	32.694	50.141	30.000	4.957

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Naive S N	Mediana	
	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior
N	.000	65.475
S	.000	36.745
Global	20.284	39.716

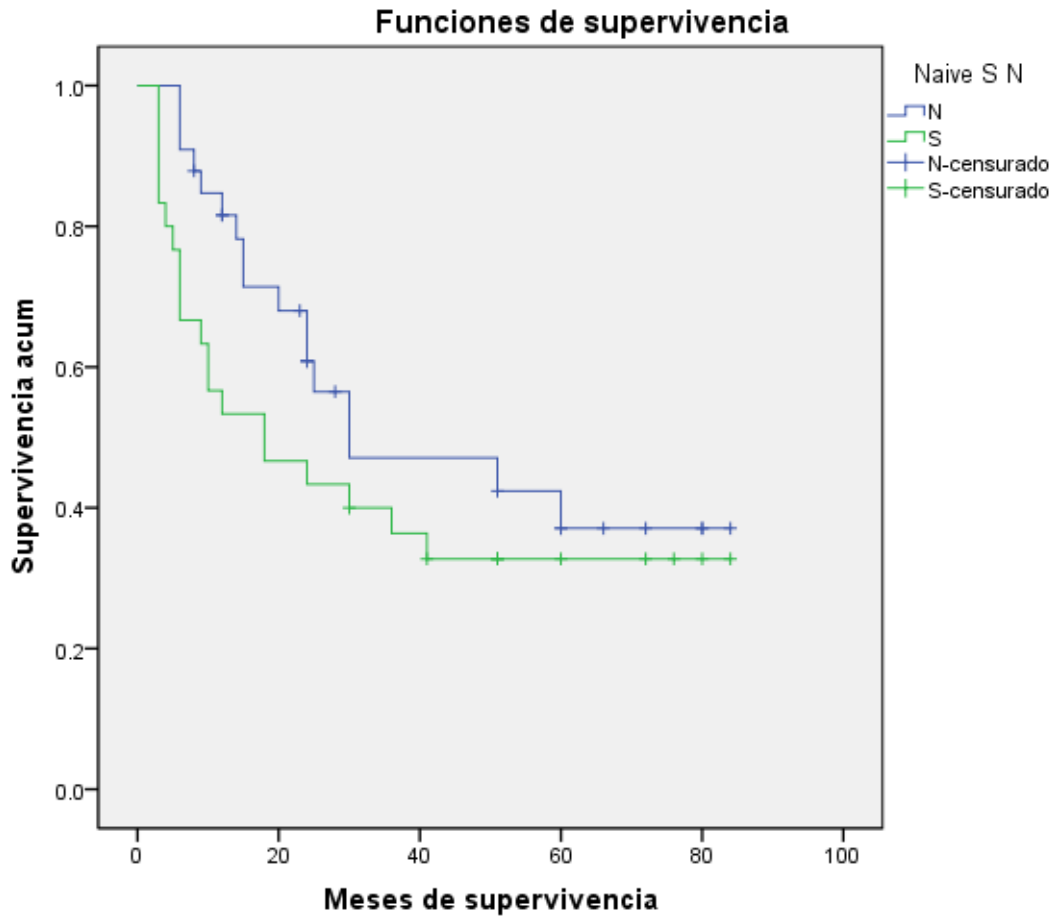
a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.683	1	.195

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Naive S N.





```
KM Mesesdesupervivencia BY Obesidad  
/STATUS=SiguettoactualmenteSN(1)  
/PRINT TABLE MEAN  
/PLOT SURVIVAL  
/TEST LOGRANK  
/COMPARE OVERALL POOLED.
```

Kaplan-Meier

[Conjunto\_de\_datos2] U:\CarpIR\_CAIBER\_Aleatorizacions\ESTUDIS\REGISTRO  
CONSULTAS\2012\2012\_08\_07. JORGE LUIS SPERTINO\DATOS\SUPERVIVENCIA.sav

Resumen del procesamiento de los casos



Obesidad	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
N	39	21	18	46.2%
S	24	16	8	33.3%
Global	63	37	26	41.3%

Tabla de supervivencia

Obesidad	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen	
			Estimación	Error típico			
N	1	3.000	N	.	.	1	38
	2	3.000	N	.949	.035	2	37
	3	6.000	N	.923	.043	3	36
	4	8.000	N	.897	.049	4	35
	5	9.000	N	.	.	5	34
	6	9.000	N	.846	.058	6	33
	7	10.000	N	.	.	7	32
	8	10.000	N	.795	.065	8	31
	9	12.000	S	.	.	8	30
	10	12.000	S	.	.	8	29
	11	14.000	N	.767	.068	9	28
	12	15.000	N	.740	.071	10	27
	13	18.000	N	.	.	11	26
	14	18.000	N	.685	.075	12	25
	15	23.000	S	.	.	12	24
	16	24.000	N	.	.	13	23
	17	24.000	N	.	.	14	22
	18	24.000	N	.600	.081	15	21
	19	24.000	S	.	.	15	20
	20	25.000	N	.570	.082	16	19
	21	28.000	S	.	.	16	18
	22	30.000	N	.	.	17	17
	23	30.000	N	.506	.084	18	16
	24	36.000	N	.475	.085	19	15
	25	41.000	N	.443	.085	20	14
	26	41.000	S	.	.	20	13



	27	51.000	S	.	.	20	12
	28	51.000	S	.	.	20	11
	29	60.000	N	.403	.086	21	10
	30	60.000	S	.	.	21	9
	31	60.000	S	.	.	21	8
	32	60.000	S	.	.	21	7
	33	66.000	S	.	.	21	6
	34	72.000	S	.	.	21	5
	35	72.000	S	.	.	21	4
	36	76.000	S	.	.	21	3
	37	80.000	S	.	.	21	2
	38	80.000	S	.	.	21	1
	39	84.000	S	.	.	21	0
S	1	3.000	N	.	.	1	23
	2	3.000	N	.	.	2	22
	3	3.000	N	.875	.068	3	21
	4	4.000	N	.833	.076	4	20
	5	5.000	N	.792	.083	5	19
	6	6.000	N	.	.	6	18
	7	6.000	N	.	.	7	17
	8	6.000	N	.	.	8	16
	9	6.000	N	.	.	9	15
	10	6.000	N	.583	.101	10	14
	11	8.000	S	.	.	10	13
	12	12.000	N	.	.	11	12
	13	12.000	N	.494	.103	12	11
	14	15.000	N	.449	.103	13	10
	15	20.000	N	.404	.102	14	9
	16	24.000	S	.	.	14	8
	17	24.000	S	.	.	14	7
	18	30.000	N	.346	.103	15	6
	19	30.000	S	.	.	15	5
	20	51.000	N	.277	.103	16	4
	21	51.000	S	.	.	16	3
	22	51.000	S	.	.	16	2
	23	80.000	S	.	.	16	1
	24	84.000	S	.	.	16	0



Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Obesidad	Media <sup>a</sup>				Mediana	
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico
			Límite inferior	Límite superior		
N	46.657	5.495	35.887	57.427	36.000	10.704
S	33.171	7.216	19.028	47.313	12.000	6.902
Global	41.418	4.451	32.694	50.141	30.000	4.957

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Obesidad	Mediana	
	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior
N	15.019	56.981
S	.000	25.528
Global	20.284	39.716

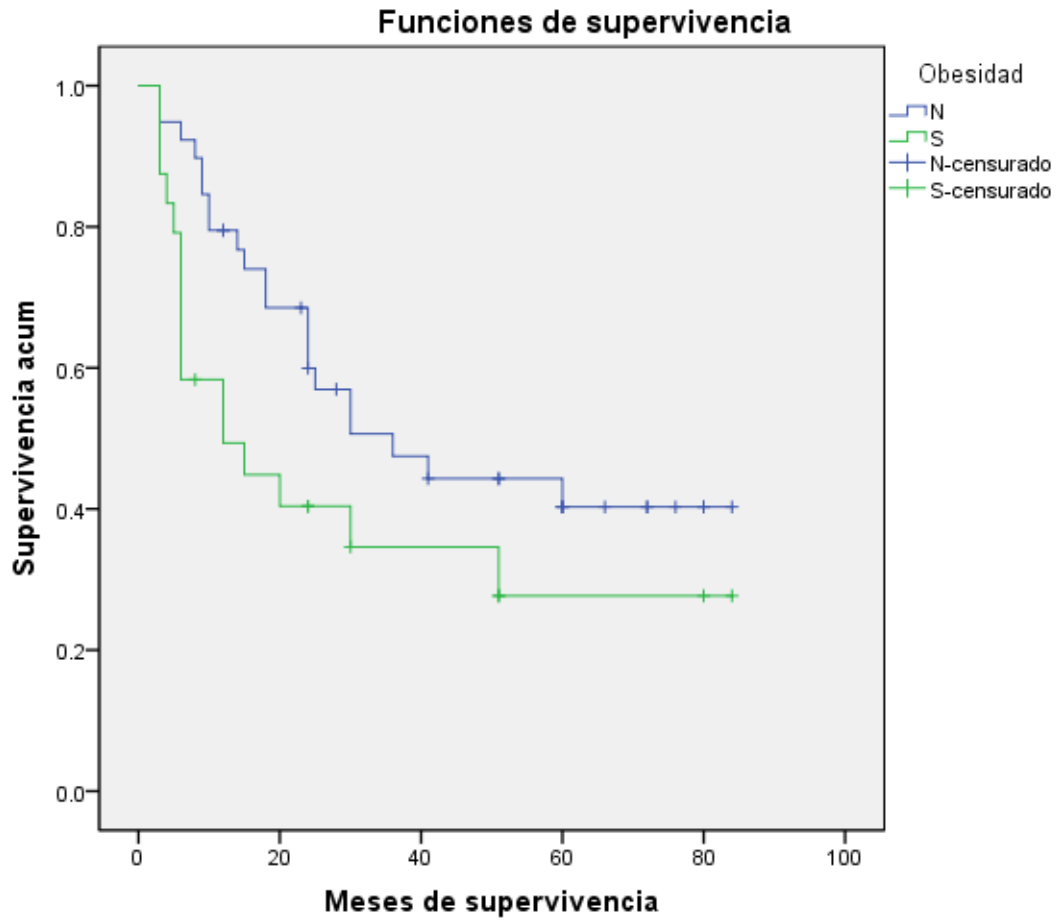
a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3.217	1	.073

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Obesidad.





```

KM Mesesdesupervivencia BY Ttocombinado
/STATUS=SiguettoactualmenteSN(1)
/PRINT TABLE MEAN
/PLOT SURVIVAL
/TEST LOGRANK
/COMPARE OVERALL POOLED.
    
```

Kaplan-Meier

[Conjunto\_de\_datos2] U:\CarpIR\_CAIBER\_Aleatorizacions\ESTUDIS\REGISTRO CONSULTAS\2012\2012\_08\_07. JORGE LUIS SPERTINO\DATOS\SUPERVIVENCIA.sav

Resumen del procesamiento de los casos

Tto combinado	Nº total	Nº de eventos	Censurado
---------------	----------	---------------	-----------





			Nº	Porcentaje
N	28	20	8	28.6%
S	35	17	18	51.4%
Global	63	37	26	41.3%

Tabla de supervivencia

Tto combinado	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen	
			Estimación	Error típico			
N	1	3.000	N	.	.	1	27
	2	3.000	N	.	.	2	26
	3	3.000	N	.	.	3	25
	4	3.000	N	.857	.066	4	24
	5	4.000	N	.821	.072	5	23
	6	5.000	N	.786	.078	6	22
	7	6.000	N	.	.	7	21
	8	6.000	N	.714	.085	8	20
	9	8.000	N	.679	.088	9	19
	10	9.000	N	.	.	10	18
	11	9.000	N	.607	.092	11	17
	12	10.000	N	.	.	12	16
	13	10.000	N	.536	.094	13	15
	14	12.000	S	.	.	13	14
	15	15.000	N	.497	.095	14	13
	16	18.000	N	.459	.095	15	12
	17	23.000	S	.	.	15	11
	18	24.000	N	.	.	16	10
	19	24.000	N	.376	.094	17	9
	20	24.000	S	.	.	17	8
	21	28.000	S	.	.	17	7
	22	36.000	N	.322	.095	18	6
	23	41.000	N	.268	.093	19	5
	24	51.000	S	.	.	19	4
	25	60.000	N	.201	.091	20	3
	26	60.000	S	.	.	20	2
	27	76.000	S	.	.	20	1



	28	80.000	S	.	.	20	0
<b>S</b>	1	3.000	N	.971	.028	1	34
	2	6.000	N	.	.	2	33
	3	6.000	N	.	.	3	32
	4	6.000	N	.	.	4	31
	5	6.000	N	.857	.059	5	30
	6	8.000	S	.	.	5	29
	7	12.000	N	.	.	6	28
	8	12.000	N	.798	.068	7	27
	9	12.000	S	.	.	7	26
	10	14.000	N	.767	.072	8	25
	11	15.000	N	.737	.076	9	24
	12	18.000	N	.706	.078	10	23
	13	20.000	N	.675	.081	11	22
	14	24.000	N	.645	.083	12	21
	15	24.000	S	.	.	12	20
	16	24.000	S	.	.	12	19
	17	25.000	N	.611	.085	13	18
	18	30.000	N	.	.	14	17
	19	30.000	N	.	.	15	16
	20	30.000	N	.509	.089	16	15
	21	30.000	S	.	.	16	14
	22	41.000	S	.	.	16	13
	23	51.000	N	.470	.090	17	12
	24	51.000	S	.	.	17	11
	25	51.000	S	.	.	17	10
	26	51.000	S	.	.	17	9
	27	60.000	S	.	.	17	8
	28	60.000	S	.	.	17	7
	29	66.000	S	.	.	17	6
	30	72.000	S	.	.	17	5
	31	72.000	S	.	.	17	4
	32	80.000	S	.	.	17	3
	33	80.000	S	.	.	17	2
	34	84.000	S	.	.	17	1
	35	84.000	S	.	.	17	0



Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Tto combinado	Media <sup>a</sup>			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
N	30.347	5.838	18.905	41.789
S	49.628	5.932	38.000	61.256
Global	41.418	4.451	32.694	50.141

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Tto combinado	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
N	15.000	6.155	2.936	27.064
S	51.000	.	.	.
Global	30.000	4.957	20.284	39.716

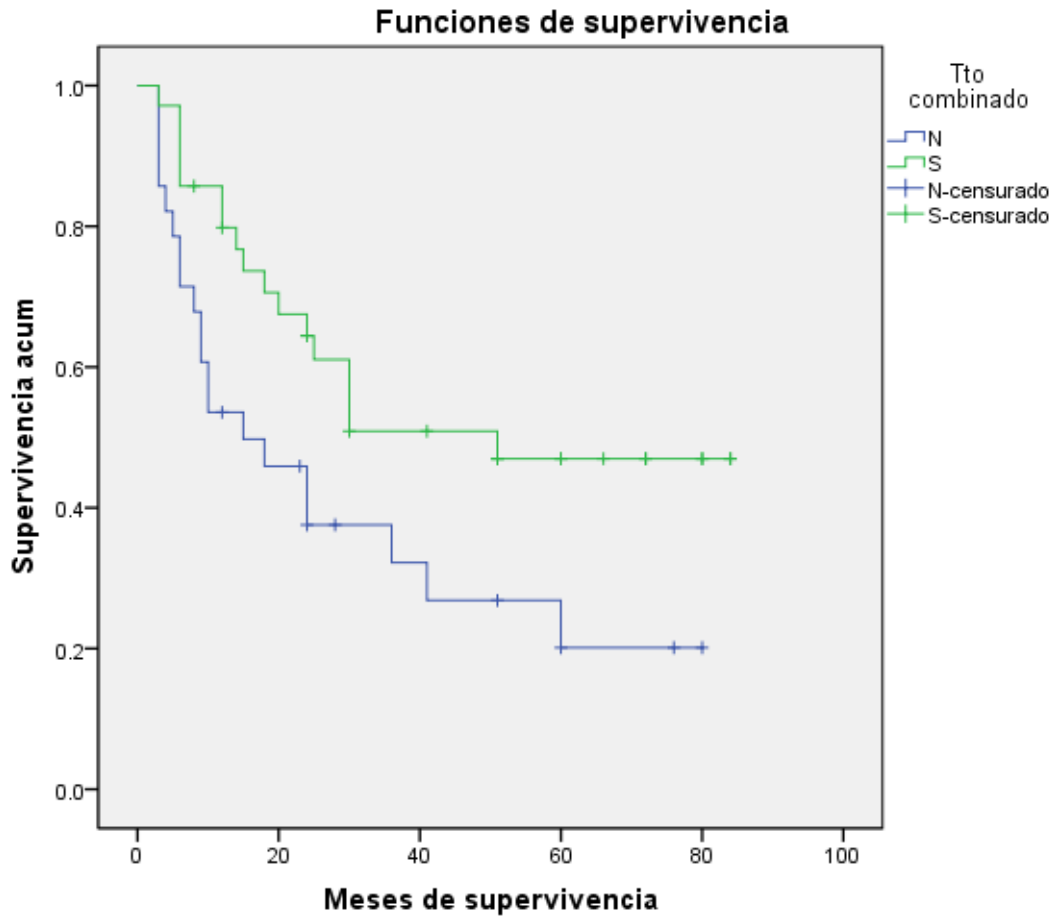
a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5.239	1	.022

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Tto combinado.





```

KM Mesesdesupervivencia BY MotivoderetiradaPéridadaderespuestaSN
/STATUS=SiguettoactualmenteSN(1)
/PRINT TABLE MEAN
/PLOT SURVIVAL
/TEST LOGRANK
/COMPARE OVERALL POOLED.
    
```

Kaplan-Meier

[Conjunto\_de\_datos2] U:\CarpIR\_CAIBER\_Aleatorizacions\ESTUDIS\REGISTRO CONSULTAS\2012\2012\_08\_07. JORGE LUIS SPERTINO\DATOS\SUPERVIVENCIA.sav

Resumen del procesamiento de los casos

Motivo de retirada Périda	Nº total	Nº de eventos	Censurado
---------------------------	----------	---------------	-----------



			Nº	Porcentaje
N	18	18	0	.0%
S	19	19	0	.0%
Global	37	37	0	.0%

Tabla de supervivencia

Motivo de retirada Pérdida de respuesta S/N	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		
			Estimación	Error típico	
N	1	3.000	N	.	.
	2	3.000	N	.	.
	3	3.000	N	.	.
	4	3.000	N	.778	.098
	5	4.000	N	.722	.106
	6	6.000	N	.667	.111
	7	9.000	N	.	.
	8	9.000	N	.556	.117
	9	10.000	N	.	.
	10	10.000	N	.444	.117
	11	18.000	N	.389	.115
	12	24.000	N	.	.
	13	24.000	N	.	.
	14	24.000	N	.222	.098
	15	30.000	N	.167	.088
	16	36.000	N	.111	.074
	17	41.000	N	.056	.054
	18	60.000	N	.000	.000
S	1	3.000	N	.947	.051
	2	5.000	N	.895	.070
	3	6.000	N	.	.
	4	6.000	N	.	.
	5	6.000	N	.	.
	6	6.000	N	.	.
	7	6.000	N	.632	.111
	8	8.000	N	.579	.113
	9	12.000	N	.	.



10	12.000	N	.474	.115
11	14.000	N	.421	.113
12	15.000	N	.	.
13	15.000	N	.316	.107
14	18.000	N	.263	.101
15	20.000	N	.211	.094
16	25.000	N	.158	.084
17	30.000	N	.	.
18	30.000	N	.053	.051
19	51.000	N	.000	.000

Tabla de supervivencia

Motivo de retirada Pérdida de respuesta S/N		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen
N	1	1	17
	2	2	16
	3	3	15
	4	4	14
	5	5	13
	6	6	12
	7	7	11
	8	8	10
	9	9	9
	10	10	8
	11	11	7
	12	12	6
	13	13	5
	14	14	4
	15	15	3
	16	16	2
	17	17	1
	18	18	0
S	1	1	18
	2	2	17
	3	3	16
	4	4	15
	5	5	14



	6	6	13
	7	7	12
	8	8	11
	9	9	10
	10	10	9
	11	11	8
	12	12	7
	13	13	6
	14	14	5
	15	15	4
	16	16	3
	17	17	2
	18	18	1
	19	19	0

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Motivo de retirada Pérdida de respuesta S/N	Media <sup>a</sup>			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
N	17.611	3.790	10.182	25.040
S	15.158	2.755	9.757	20.558
Global	16.351	2.300	11.843	20.860

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Motivo de retirada Pérdida de respuesta S/N	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
N	10.000	1.054	7.934	12.066
S	12.000	4.353	3.468	20.532
Global	12.000	3.031	6.059	17.941

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

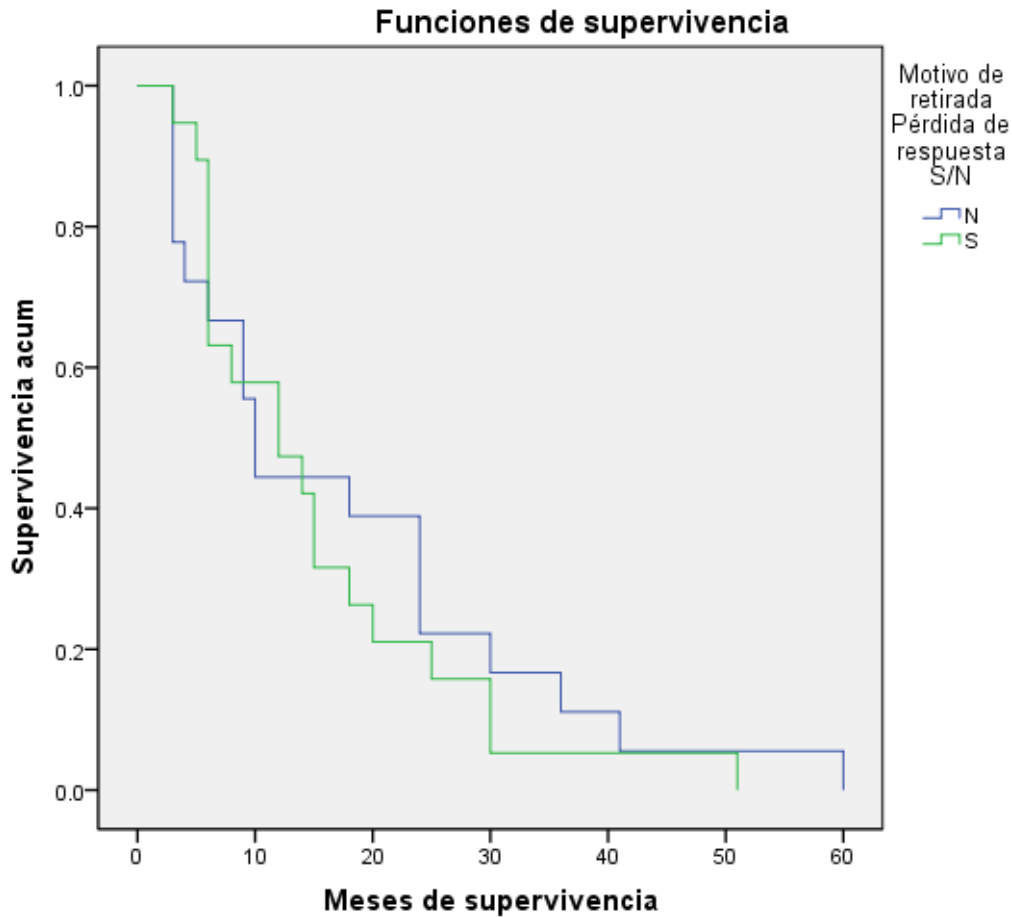
Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
--	--------------	----	------



Log Rank (Mantel-Cox)	.273	1	.601
-----------------------	------	---	------

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Motivo de retirada Pérdida de respuesta S/N.



```
KM Mesesdesupervivencia BY Intensificación  
/STATUS=SiguettoactualmenteSN('N')  
/PRINT TABLE MEAN  
/PLOT SURVIVAL  
/TEST LOGRANK  
/COMPARE OVERALL POOLED.
```

Kaplan-Meier





Resumen del procesamiento de los casos

Intensificación	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
N	41	26	15	36.6%
S	22	11	11	50.0%
Global	63	37	26	41.3%

Tabla de supervivencia

Intensificación	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen	
			Estimación	Error típico			
N	1	3.000	N	.	.	1	40
	2	3.000	N	.	.	2	39
	3	3.000	N	.	.	3	38
	4	3.000	N	.	.	4	37
	5	3.000	N	.878	.051	5	36
	6	4.000	N	.854	.055	6	35
	7	5.000	N	.829	.059	7	34
	8	6.000	N	.	.	8	33
	9	6.000	N	.	.	9	32
	10	6.000	N	.	.	10	31
	11	6.000	N	.	.	11	30
	12	6.000	N	.707	.071	12	29
	13	8.000	N	.683	.073	13	28
	14	9.000	N	.	.	14	27
	15	9.000	N	.634	.075	15	26
	16	10.000	N	.	.	16	25
	17	10.000	N	.585	.077	17	24
	18	12.000	S	.	.	17	23
	19	12.000	S	.	.	17	22
	20	14.000	N	.559	.078	18	21
	21	15.000	N	.	.	19	20
	22	15.000	N	.506	.079	20	19
	23	18.000	N	.479	.079	21	18
	24	20.000	N	.452	.079	22	17



	25	23.000	S	.	.	22	16
	26	24.000	N	.	.	23	15
	27	24.000	N	.396	.079	24	14
	28	24.000	S	.	.	24	13
	29	24.000	S	.	.	24	12
	30	24.000	S	.	.	24	11
	31	28.000	S	.	.	24	10
	32	36.000	N	.356	.080	25	9
	33	41.000	S	.	.	25	8
	34	51.000	S	.	.	25	7
	35	51.000	S	.	.	25	6
	36	60.000	N	.297	.086	26	5
	37	60.000	S	.	.	26	4
	38	66.000	S	.	.	26	3
	39	72.000	S	.	.	26	2
	40	80.000	S	.	.	26	1
	41	84.000	S	.	.	26	0
<b>S</b>	1	6.000	N	.955	.044	1	21
	2	8.000	S	.	.	1	20
	3	12.000	N	.	.	2	19
	4	12.000	N	.859	.075	3	18
	5	18.000	N	.811	.085	4	17
	6	24.000	N	.764	.092	5	16
	7	25.000	N	.716	.098	6	15
	8	30.000	N	.	.	7	14
	9	30.000	N	.	.	8	13
	10	30.000	N	.573	.108	9	12
	11	30.000	S	.	.	9	11
	12	41.000	N	.521	.110	10	10
	13	51.000	N	.469	.111	11	9
	14	51.000	S	.	.	11	8
	15	51.000	S	.	.	11	7
	16	60.000	S	.	.	11	6
	17	60.000	S	.	.	11	5
	18	72.000	S	.	.	11	4
	19	76.000	S	.	.	11	3
	20	80.000	S	.	.	11	2



21	80.000	S	.	.	11	1
22	84.000	S	.	.	11	0

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Intensificación	Media <sup>a</sup>			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
N	35.899	5.604	24.916	46.883
S	53.063	6.688	39.956	66.171
Global	41.418	4.451	32.694	50.141

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Intensificación	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
N	18.000	4.863	8.469	27.531
S	51.000	.	.	.
Global	30.000	4.957	20.284	39.716

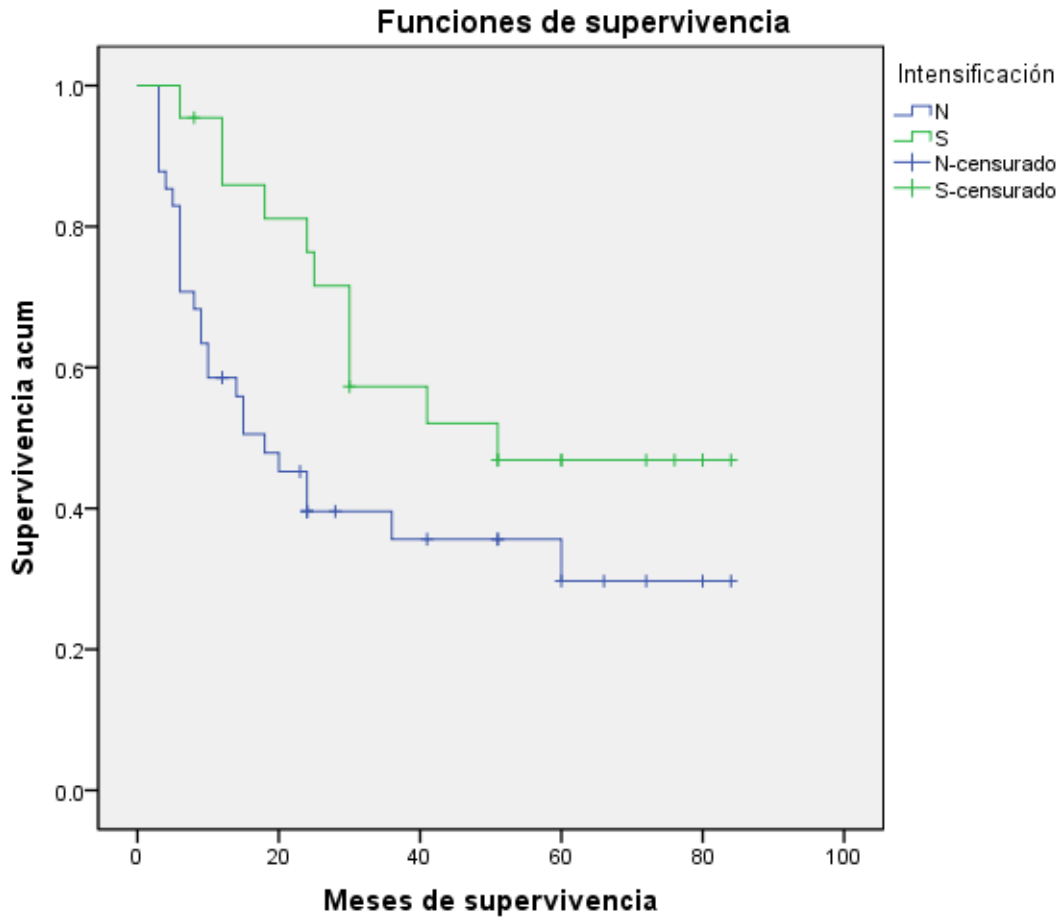
a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3.971	1	.046

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Intensificación.





```
KM Mesesdesupervivencia BY aNTItfnfsn  
/STATUS=SiguettoactualmenteSN('N')  
/PRINT TABLE MEAN  
/PLOT SURVIVAL  
/TEST LOGRANK  
/COMPARE OVERALL POOLED.
```

