

ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



Ustekinumab en situaciones especiales: embarazo, interrupciones temporales (vacunaciones, cirugía) y otros

R. Rivera* y F. Vanaclocha

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

PALABRAS CLAVE

Ustekinumab;
Embarazo;
Vacunas;
Cirugía;
Infecciones oportunistas

KEYWORDS

Ustekinumab;
Pregnancy;
Vaccines;
Surgery;
Opportunistic infections

Resumen La psoriasis es una enfermedad crónica que cursa en brotes. Algunos pacientes los sufren con tanta frecuencia que precisan un tratamiento continuo para su control. Es en muchos de estos pacientes donde empleamos las nuevas terapias biológicas como el ustekinumab, que nos permiten tratamientos prolongados evitando la toxicidad acumulada que tienen muchos de los tratamientos clásicos. Sin embargo, a lo largo del curso de estos tratamientos hay situaciones en las que sería deseable interrumpirlos o al menos sopesar adecuadamente con el paciente el riesgo-beneficio de mantenerlos.

En este capítulo, partiendo de un caso clínico, revisamos algunas de estas situaciones especiales como el embarazo, las interrupciones temporales por vacunaciones o cirugía y qué tenemos que hacer en caso de que nuestros pacientes en tratamiento con ustekinumab viajen al extranjero o procedan de zonas endémicas de determinados problemas infecciosos. Pretendemos facilitar la toma de decisiones ante estas situaciones especiales que se nos plantean a diario en la consulta.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Ustekinumab in Special Situations: Pregnancy, Temporal Interruptions (Vaccinations, Surgery) and Others

Abstract Psoriasis is a chronic disease characterized by recurrent flares and in some patients the outbreaks occur so close together that continuous treatment is necessary. Newly developed biologic agents such as ustekinumab are often used in such cases because they offer the possibility of long-term treatment without the risk of cumulative toxicity associated with many traditional psoriasis therapies. There are, however, situations when biologic treatment might have to be interrupted. In such cases, it is important to discuss the issues with the patient and carefully weigh the benefits and risks of continuing or interrupting treatment.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rriveradiaz@hotmail.com (R. Rivera).

In this chapter, we review a series of clinical cases and provide insights that will facilitate decision-making in routine clinical practice regarding the use of ustekinumab in special circumstances. The cases discussed include patients who become or wish to become pregnant, temporary interruptions due to vaccination or surgery, and patients who plan to travel to or come from a country where opportunistic infections are endemic.
© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Embarazo

Caso clínico

Mujer, de 34 años de edad, con psoriasis (Ps) en placas de 15 años de evolución y múltiples tratamientos sistémicos previos: fototerapia, metotrexato (MTX), ciclosporina (Cs), que habían sido suspendidos por intolerancia, pérdida de eficacia o efectos adversos. La paciente en ningún momento había podido estar más de dos meses sin tratamiento sistémico. En enero de 2010, inicia el tratamiento con ustekinumab (UST) subcutáneo a dosis de 45 mg, repitiendo la misma dosis al mes y luego de forma trimestral, obteniendo un control óptimo de su enfermedad, Psoriasis Area Severity Index 0 tras la semana 16 de tratamiento.

La paciente, tras un año de tratamiento, nos plantea su deseo de tener un hijo (ya tenía uno de 5 años). Durante ese primer embarazo, su Ps empeoró, requiriendo entonces tratamiento con Cs y corticoides sistémicos, con cuadro de preeclampsia y parto prematuro.

En este caso, le planteamos a la paciente:

- Interrumpir el tratamiento biológico.
- Dejarla sin tratamiento sistémico y esperar a que rebrote su enfermedad para iniciar uno, o pautar un tratamiento sistémico ante la aparición de las primeras lesiones en función de su situación.

La paciente, a su vez, nos plantea:

- Con cuánto tiempo de antelación tiene que suspender el tratamiento biológico antes de quedarse embarazada.
- No quiere quedarse sin tratamiento sistémico durante el embarazo, dada su experiencia anterior; pero ¿qué tratamiento sistémico se puede usar de forma segura durante el embarazo?
- ¿Puede seguir con UST, al menos hasta que consiga quedarse embarazada?

La paciente suspendió el tratamiento con UST y mantuvo las medidas anticonceptivas durante quince semanas más; tras aparecer las primeras lesiones comenzó el tratamiento tópico (clobetasol), con un control regular de su Ps. Durante el embarazo, el cuadro cutáneo empeoró ligeramente (fig. 1), por lo que asociamos fototerapia ultravioleta B de banda estrecha con ligera mejoría. Dio a luz un varón sano de peso normal. Tras dos meses de lactancia materna, comenzó de nuevo el tratamiento con UST con rápida respuesta.

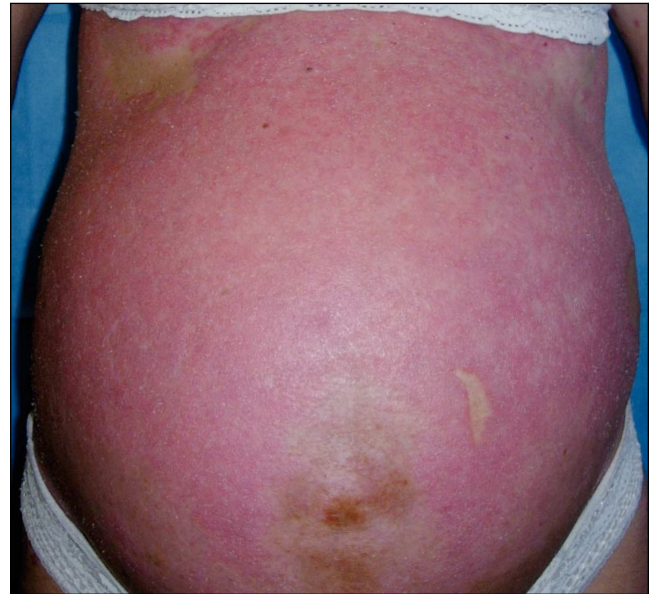


Figura 1. Paciente embarazada con psoriasis.

Discusión

Como la Ps es una enfermedad crónica que en muchos casos, sobre todo los más graves, aparece en las primeras décadas de la vida, que incluyen la edad fértil, no es raro encontrarnos con situaciones en las que los pacientes, tanto varones como mujeres, nos expresan su deseo de descendencia, que debemos tener en cuenta a la hora de pautar los tratamientos sistémicos. En estas situaciones, prevalece el criterio de seguridad frente al de eficacia. Por razones éticas, no hay estudios que contemplen este tipo de situaciones, por eso las recomendaciones en el caso de nuevos medicamentos se basan en estudios realizados en animales y en datos derivados de la experiencia clínica tras la publicación de casos esporádicos o almacenados en registros¹.

Aunque la Ps es una enfermedad frecuente, no se conoce mucho del transcurso del embarazo en mujeres con Ps. Hay pocos registros; uno de los que tiene más pacientes con Ps es el Organization of Teratology Information Specialists, basado en hospitales y universidades americanas, que hasta diciembre de 2008 recogía 51 pacientes con Ps y

artritis psoriásica (80,4% con tratamiento biológico, 9,8% con otro tratamiento no biológico y 9,8% sin tratamiento) y 49 pacientes sólo con Ps (61,2, 30,6 y 8,2%, respectivamente).

Cuando una mujer con Ps nos expresa el deseo de embarazo nos va a plantear múltiples dudas acerca de la evolución de su enfermedad, el riesgo para ella y para su futuro hijo y las posibilidades terapéuticas en caso necesario. Respecto a la primera, se sabe que aproximadamente el 55% de los casos de Ps mejoran durante el embarazo, un 21% no cambia y un 23% empeora. También es frecuente el agravamiento de la Ps en el posparto².

En cuanto al riesgo para la mujer embarazada con Ps, hay estudios que muestran un mayor riesgo de sobrepeso y depresión, lo que puede complicar el desarrollo del embarazo³.

Respecto al riesgo para el recién nacido, las mujeres con Ps severa tienen un mayor riesgo de tener hijos con bajo peso (*odds ratio* 1,4, con IC 95%, 1,04-1,89) respecto a las mujeres sin Ps. Las mujeres con Ps leve-moderada no parecen tener ese riesgo⁴.

Entre los tratamientos sistémicos disponibles para tratar la Ps, en caso de embarazo se considera de elección la fototerapia ultravioleta y, por la experiencia en mujeres trasplantadas, como segunda opción, la Cs A, aunque por ficha técnica está en la categoría C de la Food and Drug Administration (FDA). Otros medicamentos como el acitretino (categoría X), MTX (categoría X) o psoralenos (categoría C) han demostrado su toxicidad durante el embarazo, por lo que están contraindicados. En el caso del MTX, tampoco debe usarse en varones con deseo de descendencia porque puede producir oligospermia. Respecto a los tratamientos biológicos, hay más datos sobre los anti factor de necrosis tumoral (TNF)- α (todos ellos, categoría B) al llevar mayor tiempo de uso. La mayoría de los estudios señalan que la exposición a estos fármacos durante la concepción no parece presentar riesgos añadidos a los de la propia enfermedad⁵, salvo un estudio de Carter, que tras describir un caso de una paciente con Ps tratada con etanercept 100 mg semanales durante todo el embarazo que tuvo un hijo con atresia traqueal, atresia esofágica, fístula traqueoesofágica, ano imperforado e hipospadias, anomalía vertebral en T12 y persistencia del foramen oval, diagnosticándose una malformación tipo VATER (*V vertebrae anomalies; A anal anomalies; T tracheal problems; E esophageal problems; R renal defects*)⁶, revisa las notificaciones a la FDA de malformaciones congénitas en pacientes tratadas con anti-TNF, encontrando un porcentaje significativo de anomalías congénitas tipo VACTERL (*vertebral, anal, cardiac, tracheal, esophageal, renal*)⁷. Dicho estudio se ha criticado mucho por la metodología; usa como grupo control población general, no conoce el número de embarazadas expuestas y existe un sesgo de selección al analizar sólo casos reportados a la FDA; además, muchos de los casos considerados por Carter como VACTERL incompleto son anomalías que se presentan entre 3-5% de la población general. En general, se debe individualizar cada caso, no es necesario interrumpir el tratamiento antes del embarazo, si cuando ya se ha producido; el aborto terapéutico no está indicado. En el segundo y tercer trimestre de embarazo, hay un

mayor riesgo de paso del biológico al feto a través de la placenta, sobre todo los anticuerpos, más que el receptor, el etanercept. Se excretan en la leche pero son digeridos en el tubo digestivo.

Respecto a UST (categoría B), tampoco se aconseja su uso en embarazadas por falta de datos en humanos. Los estudios realizados en animales (primates) no indican daño en el embarazo, desarrollo embrio-fetal, parto y desarrollo posnatal. Tampoco hay efectos sobre la fertilidad masculina usando dosis 45 veces mayores que las usadas en Ps. También se detectó UST en la leche de las macaco (1-3 $\mu\text{g}/\text{ml}$), aproximadamente 1.000 veces menos que la cantidad detectada en la sangre materna durante la lactancia, y además, los valores séricos en los neonatos fueron disminuyendo durante este período, sugiriendo que estos valores se debían al paso de UST a través de la placenta durante el embarazo más que al excretado en la leche. Los autores señalan que aunque las hembras sean tratadas con altas dosis de UST durante todo el embarazo, en el período embrionario, lo más probable es que el embrión no esté expuesto directamente al fármaco; debido al gran tamaño de la molécula de UST, no es esperable que difunda libremente atravesando la placenta. Los anticuerpos son transportados activamente a través de la placenta, sobre todo durante el período fetal⁸. En los ensayos clínicos realizados con UST, a todos los participantes (hombres y mujeres) se les recomienda una apropiada anticoncepción; a pesar de ello, en junio de 2010 se han identificado 91 embarazos entre los participantes en los ensayos clínicos, 42 casos de embarazos en mujeres tratadas con UST y 49 en parejas de hombres tratados con UST; el fármaco se interrumpió en todos los casos en los que la mujer era la expuesta. Hubo un caso de polidactilia en un recién nacido afroamericano de padre expuesto como único defecto congénito. Treinta y seis embarazos (10 de mujeres expuestas y 26 de varones expuestos) terminaron en recién nacido sano. En 31 embarazos se desconoce el resultado, algunos porque aún no habían finalizado en la fecha de corte (5 en mujeres expuestas y 10 en varones expuestos)⁹. Aún no hay datos precedentes de registros.

A las mujeres en tratamiento con UST que deseen quedarse embarazadas, se les debe aconsejar suspender el tratamiento cinco semividas antes (15 semanas), aunque si el riesgo de retirar el tratamiento es mayor se podría mantener el UST hasta que se consiguiera el embarazo y retirarlo inmediatamente.

Interrupciones temporales: vacunaciones, cirugía

Caso clínico

Varón, de 78 años de edad, diabético tipo 2, con Ps grave de larga evolución (fig. 2) en tratamiento con UST desde hace 6 meses. En la última consulta nos plantea si se puede vacunar de la gripe como lo hacía todos los años antes de iniciar UST, si necesita suspender el tratamiento. Además, está en lista de espera para ser intervenido de cataratas; igualmente, nos plantea si tiene que interrumpir el tratamiento con UST y con cuánta antelación.



Figura 2. Paciente con psoriasis pendiente de cirugía programada y vacunación antigripal.

Discusión

En la práctica clínica, a diario nos surgen situaciones en las que nos planteamos la necesidad o no de interrumpir alguno de los tratamientos crónicos inmunosupresores, como en el caso anterior. Es importante conocer la farmacocinética del fármaco para poder definir los tiempos. En el caso del UST, la vida media es de aproximadamente tres semanas¹⁰, con lo que se supone que la eliminación completa del fármaco se produce en unas quince semanas (cinco semividas).

Respecto a las vacunas, como las terapias biológicas tienen como diana el sistema inmunitario, es importante aconsejar a los pacientes tratados con biológicos que usen cualquier medida que sirva para evitar infecciones, lo que incluye la adecuada vacunación, como aconsejan la mayoría de las guías clínicas de uso^{11,12}. Los servicios de medicina preventiva, en el caso de los pacientes tratados con biológicos, suelen seguir las recomendaciones generales para pacientes trasplantados en lo que se refiere a vacunas estándar, que incluyen neumococo, hepatitis A y B, influenza y tétanos-difteria. Aconsejan iniciar la vacunación antes de comenzar la terapia inmunosupresora, pues hay que considerar la posibilidad de que estos tratamientos disminuyan o alteren la respuesta inmunológica del paciente a la vacuna. Una vez iniciado el tratamiento inmunosupresor, se desaconseja el uso de vacunas vivas (varicela, rubeola, sarampión, paperas, tifoidea oral, fiebre amarilla) o atenuadas (influenza intranasal y herpes zóster) por el riesgo de diseminación. Mientras se mantiene el tratamiento inmunosupresor, se aconseja vacunación anual para la gripe del paciente y, si es posible, también de las personas que convivan con él.

Hay estudios realizados durante la fase I de ensayos con UST en los que analizan la respuesta a la vacuna del neumococo y del toxoide tetánico en pacientes con Ps y con esclerosis múltiple y en primates, y los resultados sugieren que el tratamiento con UST no altera significativamente la respuesta humoral del sistema inmunitario¹³. Según recomendaciones de ficha técnica, y como comentábamos antes, no se recomienda administrar vacunas de virus vivos o bacterias vivas (como la del bacilo de Calmette-Guérin) al mismo tiempo que UST. No se han realizado ensayos concretos con pacientes que hubieran recibido recientemente vacunas de virus vivos o bacterias vivas. Antes de administrar una vacuna de virus vivos o bacterias vivas, se interrumpirá el tratamiento con UST durante al menos quince semanas después de la última dosis, y podrá ser reanudado como mínimo dos semanas después de la vacunación, dependiendo del tiempo de replicación viral (fig. 3). Los pacientes tratados con UST pueden recibir al mismo tiempo vacunas inactivadas o sin microbios vivos¹⁰.

Respecto a las intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con UST, no hay estudios al respecto. En cuanto a los anti-TNF, los estudios que hay, la mayoría en pacientes reumatológicos, aportan conclusiones dispares. En general, la mayoría de sociedades reumatológicas aconsejan interrumpir el tratamiento con biológicos en caso de cirugía programada^{12,14}. La Sociedad Alemana de Reumatología y la Sociedad Francesa de Reumatología son similares y recomiendan suspender el tratamiento al menos cuatro semividas antes de una cirugía mayor, como también recoge la guía de la Sociedad Británica de Dermatología; en el caso del UST serían doce semanas antes de una cirugía mayor¹². La Sociedad Francesa de Dermatología, en relación con los pacientes con Ps y tratamiento anti-TNF, recomienda la suspensión del tratamiento, aunque reconoce que no hay estudios al respecto, y el tiempo de interrupción varía según:

- El tipo de cirugía (cirugía limpia de bajo riesgo de infección, como cataratas, se aconseja suspender el tratamiento dos semividas antes frente a cirugía de riesgo séptico, como prótesis articular; en estos casos, se recomienda suspender el tratamiento biológico cinco semividas antes). Los pacientes sometidos a cirugía de prótesis articular deben ser monitorizados durante al menos seis meses.
- El tipo de paciente: antecedentes de infecciones, existencia de prótesis articulares, tratamientos con esteroides orales.
- La gravedad de la Ps del paciente y la respuesta al tratamiento.

En todos los casos, aconsejan no reintroducir el fármaco hasta la cicatrización completa y la ausencia de signos de infección.

En los casos de **cirugía urgente**, se debe suspender el tratamiento con UST; debe valorarse la profilaxis antibiótica en aquellas cirugías de alto riesgo de infección.

En el caso de la **cirugía dental**, no es necesario suspender el tratamiento biológico en caso de implantes o cuidados dentales habituales (empastes, limpiezas), pero

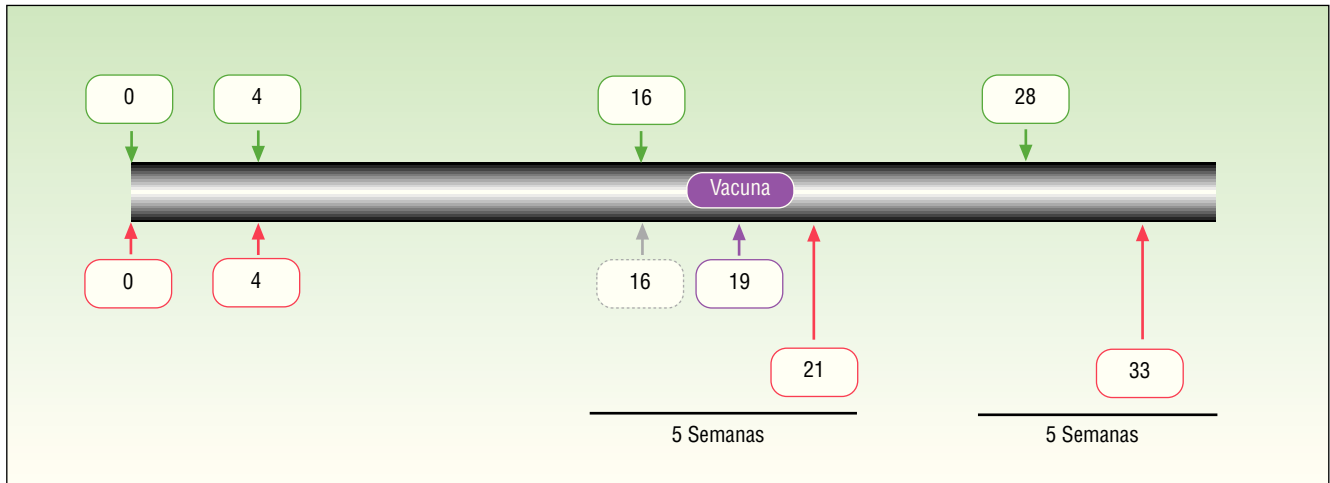


Figura 3. Esquema de administración de ustekinumab.

Antes de administrar una vacuna de gérmenes vivos o atenuados se debe interrumpir el tratamiento con ustekinumab, al menos quince semanas desde la última dosis, y se puede reiniciar unas dos semanas después de la vacuna.

sí en cirugía dental de alto riesgo de infección (extracción dental, granuloma apical, absceso)¹⁵.

En los casos de **cirugía dermatológica**, a la que muchos de estos enfermos se tienen que someter al presentar carcinomas basocelulares, aunque no hay estudios al respecto y siempre valorando el riesgo-beneficio de mantener o suspender el UST y las circunstancias individuales de cada paciente, consideramos, y esto basado exclusivamente en la experiencia personal, que no es necesario suspender el tratamiento ni la profilaxis antibiótica; primero, porque el porcentaje de infecciones en esta cirugía no es alto, y además, porque podemos actuar ante los primeros signos de infección al tratarse de cirugías superficiales.

Tratamiento de pacientes procedentes o que viajan a países endémicos de infecciones oportunistas

Caso clínico

Varón, de 54 años de edad, procedente de Colombia; lleva diez años en España. Con hiperlipemia en tratamiento. Consulta por una Ps grave (fig. 4), de más de 20 años de evolución, que ya ha sido tratada en su país y en otros centros con MTX, dosis acumulada de 3 g, acitretino, con respuesta parcial y mala tolerancia, Cs, suspendida por hipertensión y agravamiento de su hiperlipemia. Se plantea el tratamiento con UST. ¿Debemos hacer alguna investigación antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor, aparte del *screening* habitual?

Discusión

Ustekinumab es una IgG1κ que se une a la subunidad p40 que comparten la interleucina (IL)-12 y la IL-23 inhibiendo su actividad. La IL-12 es una citocina clave en la madu-



Figura 4. Paciente procedente de Sudamérica con psoriasis.

ración de los linfocitos Th1, que induce la producción de interferón γ . La inmunidad celular o Th1 juega un papel crucial en la defensa frente a microorganismos intracelulares, como los virus, muchas bacterias, parásitos y hongos¹⁶. Hay personas que tienen un déficit congénito de la subunidad $\beta 1$ del receptor de la IL-12 e IL-23 o de la subunidad p40 que también comparten la IL-12 y la IL-23; estos individuos tienen un mayor riesgo de infecciones por patógenos intracelulares, sobre todo micobacterias

y *Salmonella*^{16,17}; también hay un caso descrito de infección diseminada por *Paracoccidioides brasiliensis*, hongo intracelular responsable de la paracoccidioidomicosis, la micosis profunda más importante de Latinoamérica y muy cercano taxonómicamente al *Histoplasma*¹⁸ y otro de *Leishmania*¹⁹.

Es de esperar que los pacientes tratados con UST presenten un mayor riesgo de infecciones, aunque en los estudios realizados no muestran gran diferencia con respecto a placebo²⁰. Antes de pautar un tratamiento con UST o cualquier otro fármaco de los denominados biológicos u otros inmunosupresores clásicos como la Cs o el MTX, se aconseja hacer un *screening* basal que incluya la prueba de tuberculina, serología de hepatitis B y C y virus de la inmunodeficiencia humana para conocer la situación basal del paciente en relación con infecciones frecuentes en nuestro medio que pueden estar latentes y que con el tratamiento pueden reactivarse. Muchos de los gérmenes que causan problemas cuando se compromete la inmunidad son patógenos intracelulares, entre ellos: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacteria atípicas*, salmonelosis, listeriosis, infecciones fúngicas invasivas endémicas, *Legionella*, enfermedades por parásitos y protozoos (*Strongyloides*, *Leishmania*, *Toxoplasma*) y virus oportunistas como *Cytomegalovirus*, virus *Varicella zóster*, virus *Herpes simplex* y virus Epstein-Barr. La prevalencia de uno u otro varía según las áreas geográficas. Hay un mayor riesgo en los primeros meses de tratamiento.

En el caso de nuestro paciente, procede de una zona endémica de *Strongyloides stercoralis*. Es un nematodo intestinal endémico de zonas tropicales y subtropicales, donde afecta a entre 30 y 100 millones de personas. Una persona sana puede infestarse y la infestación quedar latente durante décadas, pero si se somete a un tratamiento inmunosupresor el gusano puede replicarse y diseminarse por todo el cuerpo, dando síntomas agudos y un cuadro de hiperinfestación con dolor abdominal y disnea, incluso con sepsis y meningitis por patógenos entéricos, con una mortalidad elevada, especialmente si no se trata precozmente.

Hay casos descritos de cuadros de infestación por *Strongyloides* en pacientes en tratamiento con corticoides orales, MTX por dermatomiositis y artritis reumatoide, y con anti-TNF- α combinado con MTX y prednisona por una artritis reumatoide²¹⁻²³. También hay casos descritos en España en pacientes trasplantados renales procedentes de la zona mediterránea²⁴.

En el caso de nuestro paciente, además del *screening* habitual recomendado antes de iniciar tratamiento biológico, deberíamos investigar parásitos en tres muestras de heces, o si disponemos de ello, serología para *Strongyloides* (ELISA), especialmente si presentara eosinofilia en el hemograma.

Conflicto de intereses

Los autores han recibido ayudas de educación e investigación, así como honorarios por asesorías y ponencias de las siguientes compañías farmacéuticas: Abbott, Amgen, Astellas, Celgene, Glaxo, Janssen, Leo Pharma, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer y Wyeth.

Puntos clave

Embarazo

- Es preferible evitar el uso de UST durante el embarazo. Las mujeres con deseo gestacional deben usar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y hasta quince semanas después de la última dosis.
- En el momento actual, existen pocos datos en humanos como para recomendar el tratamiento con UST durante el embarazo. Es categoría B de la FDA.
- En primates, el tratamiento con UST a dosis altas durante el embarazo y la lactancia no produce efectos adversos ni en las hembras ni en los recién nacidos.

Interrupciones temporales: vacunaciones, cirugía

- Las vacunas con virus o bacterias vivas o atenuadas están contraindicadas durante el tratamiento con UST. Si hay que administrarlas, se debe interrumpir UST quince semanas antes de la vacuna y reanudarlo al menos dos semanas después.
- Se pueden administrar vacunas de virus inactivos durante el tratamiento con UST y aunque es preferible hacerlo antes de comenzar el tratamiento, parece que UST no modifica la respuesta inmunitaria. Se aconseja vacunar de la hepatitis A y B, neumococo, tétanos-difteria e influenza.
- Durante el tratamiento con UST, se debe aconsejar al paciente que se vacune anualmente de la gripe, y si es posible, también las personas que convivan con él.
- Ante una cirugía programada, según el tipo de cirugía, se debe suspender UST seis semanas antes (dos semividas) en caso de cirugía limpia (cataratas), o entre 12 y 15 semanas (cuatro o cinco semividas) en caso de cirugías de alto riesgo de infección (prótesis articulares, cirugía dental como extracciones, granulomas apicales o abscesos) (fig. 4).
- El tratamiento con UST se reintroducirá tras la cicatrización completa y siempre que no haya datos de infección.

Tratamiento de pacientes procedentes o que viajan a países endémicos de infecciones oportunistas

- Antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor debemos investigar las infecciones oportunistas para evitar reactivaciones durante la terapia.
- La prevalencia de las infecciones oportunistas varía según el área geográfica, y dada la movilidad que existe hoy día, hay que tener en cuenta no sólo las más frecuentes de nuestro medio, sino las del lugar de procedencia del paciente o los viajes del mismo.

Bibliografía

1. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: part 1. *Teratology*. *Obstet Gynecol*. 2009;113:166-88.
2. Horn EJ, Chambers CD, Menter A, Kimball A; International Psoriasis Council. Pregnancy outcomes in psoriasis: why do we know so little? *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:e5-8.
3. Bandoli G, Johnson DL, Jones KL, López-Jiménez J, Salas E, Mirrasoul N, et al. Potentially modifiable risk factors for adverse pregnancy outcomes in women with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2010;163:334-9.
4. Yang YW, Chen CS, Chen YH, Lin HC. Psoriasis and pregnancy outcomes: A nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:71-7.
5. Vinet E, Pineau C, Gordon C, Clarke AE, Bernatsky S. Anti-TNF therapy and pregnancy outcomes in women with inflammatory arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009;5:27-34.
6. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER association: a causal relationship. *J Rheumatol*. 2006;33:1014-7.
7. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol*. 2009;36:635-41.
8. Martin PL, Sachs C, Imai N, Tsusaki H, Oneda S, Jiao Q, et al. Development in the cynomolgus macaque following administration of ustekinumab, a human anti-IL-12/23p40 monoclonal antibody, during pregnancy and lactation. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2010;89:351-63.
9. Data on file. Reports of pregnancy with ustekinumab: STE/Inj/DoF/Sep2010/EMA001. Janssen; 2010.
10. Ficha técnica ustekinumab. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>. Diciembre 2009.
11. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, 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.
12. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, et al; (Chair of Guideline Group). British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol*. 2009;161:987-1019.
13. Brodmerkel C, Zhu Y, Jiao Q, Cornacoff J, Treacy G, Mascelli MA, et al. Effects of ustekinumab administration on primate/human antigen-recall and humoral immune response functions. *J Drugs Dermatol*. 2010;9:677-83.
14. Ruiz-Genao DP, López-Estebarez JL. Interrupción temporal del tratamiento con etanercept. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101 Suppl 1:102-5.
15. Annexe III. Gestion des principales situations particulières au cours d'un traitement par anti-TNF- α . *Ann Dermatol Vennereol*. 2007;134:1008-13.
16. Fieschi C, Casanova JL. The role of interleukin-12 in human infectious diseases: only a faint signature. *Eur J Immunol*. 2003;33:1461-4.
17. De Jong R, Altare F, Haagen IA, Elferink DG, Boer T, Van Breda Vriesman PJ, et al. Severe mycobacterial and Salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science*. 1998;280:1435-8.
18. De Moraes-Vasconcelos D, Grumach AS, Yamaguti A, Andrade ME, Fieschi C, De Beaucoudrey L, et al. Paracoccidioides brasiliensis disseminated disease in a patient with inherited deficiency in the b1 subunit of the interleukin (IL)-12/IL-23 receptor. *Clin Infect Dis*. 2005;41:e31-7.
19. Sanal O, Turkkan G, Gumruk F, Yel L, Secmeer G, Tezcan I, et al. A case of interleukin-12 receptor b-1 deficiency with recurrent leishmaniasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:366-8.
20. Ryan C, Thrash B, Warren RB, Menter A. The use of ustekinumab in autoimmune disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10:587-604.
21. Basile A, Simzar S, Bentow J, Antelo F, Shitabata P, Peng SK, et al. Disseminated Strongyloides stercoralis: hyperinfection during medical immunosuppression. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:896-902.
22. Altintop L, Cakar B, Hokelek M, Bektas A, Yildiz L, Karaoglanoglu M. Strongyloides stercoralis hyperinfection in a patient with rheumatoid arthritis and bronchial asthma: a case report. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2010;9:27.
23. Krishnamurthy R, Dincer HE, Whittemore D. Strongyloides stercoralis hyperinfection in a patient with rheumatoid arthritis after anti-TNF- α therapy. *J Clin Rheumatol*. 2007;13:150-2.
24. Beltrán Catalán S, Crespo Albiach JF, Morales García AI, Gavela Martínez E, Górriz Teruel JL, Pallardó Mateu LM. Infección por Strongyloides stercoralis en pacientes trasplantados renales. *Nefrología*. 2009;29:482-5.