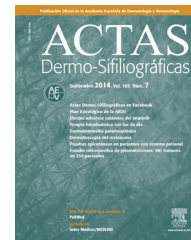




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Recomendaciones de expertos para el tratamiento de la psoriasis en situaciones especiales



J.M. Carrascosa^{a,*}, I. Belinchón^b, P. de-la-Cueva^c, R. Izu^d, J. Luelmo^e
y R. Ruiz-Villaverde^f

^a Servei de Dermatologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^d Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Basurto, Universidad del País Vasco, Bilbao, España

^e Servicio de Dermatología, Hospital Universitario ParcTaulí de Sabadell, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^f Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Recibido el 9 de agosto de 2014; aceptado el 9 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 14 de enero de 2015

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Artritis psoriásica;
Terapia biológica;
Factor de necrosis
tumoral alfa;
Consenso

Resumen

Introducción y objetivos: Existe gran cantidad de información sobre la terapia sistémica y biológica de la psoriasis moderada-grave. Sin embargo, pueden identificarse numerosas situaciones clínicas concretas en las que la evidencia clínica es controvertida y donde resulta útil la opinión consensuada de los expertos.

Material y métodos: Un comité científico revisó, de forma sistemática, la bibliografía disponible en 5 escenarios clínicos. En aquellas cuestiones en las que la evidencia era controvertida se llevó a cabo un cuestionario *on line* según la metodología Delphi, realizado por dermatólogos con experiencia en el manejo de la psoriasis moderada-grave.

Resultados: El cuestionario recogió opiniones de 23 dermatólogos y se alcanzó el consenso en 37 de las 66 aseveraciones propuestas (56%).

Los resultados permitieron consensuar propuestas en diversas situaciones clínicas, aun cuando la evidencia no fuese firme. Así, tanto el tratamiento intermitente como la desintensificación se consideraron estrategias adecuadas en la optimización de la terapia biológica y en la reducción de costes. La determinación de niveles de fármaco y de anticuerpos antifármaco debería incluirse rutinariamente en el seguimiento de los pacientes psoriásicos tratados con terapia biológica. La coexistencia de artropatía psoriásica y de antecedentes cardiovasculares condiciona la elección de la terapia biológica, prefiriéndose los fármacos anti-TNF alfa como primera elección. En pacientes embarazadas o con deseos de gestación la evaluación personalizada, la gravedad de la psoriasis y la vida media del fármaco son factores relevantes en la toma de decisiones.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmcarrascosac@hotmail.com (J.M. Carrascosa).

KEYWORDS

Psoriasis;
 Psoriatic arthritis;
 Biologic therapy;
 Tumor necrosis factor
 alpha;
 Consensus

Conclusiones: La combinación de una revisión sistemática de la literatura y la discusión y opinión estructurada de los expertos permite realizar propuestas para situaciones clínicas concretas.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Expert Recommendations on Treating Psoriasis in Special Circumstances

Abstract

Introduction and objectives: A great amount of information on systemic and biologic therapies for moderate to severe psoriasis is now available. However, applying the evidence in numerous clinical scenarios has engendered debate; under these circumstances, the consensus of experts is useful.

Material and methods: A scientific committee systematically reviewed the literature relevant to 5 clinical scenarios. An online Delphi survey of dermatologists with experience treating moderate to severe psoriasis was then carried out in order to shed light on questions that remained unresolved by the available evidence.

Results: Twenty-three dermatologists responded to the survey and consensus was reached on 37 (56%) of the 66 statements proposed. These results led to consensus on various clinical situations even though firm evidence was lacking. Thus, intermittent therapeutic regimens and strategies for reducing the intensity of treatment are considered appropriate for optimizing biologic treatment and reducing costs. The measurement of drug and antidrug antibody levels should be included routinely when following patients on biologics to treat psoriasis. Concomitant psoriatic arthritis or a history of cardiovascular conditions will influence the choice of biologic; in these situations, an agent with anti-tumor necrosis factor properties will be preferred. Tailored management is important when the patient is pregnant or intends to conceive; drug half-life and disease severity are important factors to take into consideration in these scenarios.

Conclusions: A combination of systematic review of the literature and structured discussion of expert opinion facilitates decision-making in specific clinical scenarios.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad crónica y recidivante que afecta aproximadamente a un 2,3% de la población española¹. Los avances en investigación y patogénesis han permitido el desarrollo de un nuevo grupo terapéutico, conocido en su conjunto como terapia biológica, que ha significado un salto cualitativo en el manejo de los pacientes con psoriasis moderada y grave. Las recomendaciones con respecto al empleo de estos fármacos se fundamentan en los estudios pivotaes que han dado lugar a la aprobación de sus fichas técnicas por las agencias reguladoras y que representan una base de evidencia firme para buena parte de los pacientes tributarios de recibir estos tratamientos en psoriasis moderada y grave²⁻¹³. Sin embargo, en el contexto de una creciente experiencia clínica con estos fármacos, se hace evidente que las limitaciones de estos estudios dificultan su aplicabilidad en un número notable de situaciones no contempladas, o directamente excluidas en ellos. A pesar de que los documentos de consenso y estudios clínicos postautorización implementan en parte este déficit, persisten aún numerosos supuestos en los que la evidencia es escasa.

El objetivo del presente trabajo fue llevar a cabo una revisión en algunos de estos escenarios y complementar, cuando la evidencia no fuese firme, esta información con la opinión estructurada de los autores a través de un

cuestionario Delphi, y así desarrollar un documento útil para la práctica clínica.

Material y métodos

Constitución del comité científico y definición de los escenarios evaluables

En una primera fase se constituyó un comité científico integrado por 6 dermatólogos clínicos con experiencia en el manejo clínico de la psoriasis moderada-grave. A cada uno de ellos se les solicitó que planteasen escenarios clínicos en los que confluyeran un interés clínico práctico y en los que, en su opinión, existiesen dificultades en el manejo clínico de los pacientes.

A través de una reunión conjunta se consensuaron 5 de estos escenarios.

Revisión de la literatura

El comité científico, con ayuda de un metodólogo externo independiente, llevó a cabo una revisión y síntesis de la bibliografía evaluando las guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas en el intervalo 2009-2013, o ensayos clínicos que abordaran el tema sin límite temporal. Para ello

se revisaron de manera exhaustiva las siguientes fuentes: Medline, Embase, The Cochrane Library, U.S. National Guidelines Clearinghouse, Tripdatabase y la Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud (GuíaSalud). La búsqueda se realizó en diciembre de 2013 e incluyó solo artículos en español o en inglés. Los niveles de evidencia (NE) fueron evaluados según el método SIGN¹⁴.

Las labores adicionales del comité científico consistieron en la revisión crítica de la literatura, la elaboración del cuestionario inicial y la selección de un panel más amplio de expertos a los que se les remitiría un cuestionario elaborado a partir de las preguntas en las que, una vez evaluada la evidencia disponible, existiesen dudas acerca del peso de la evidencia.

Tomando como referencia la revisión de la literatura se elaboraron presentaciones en las que se incluyeron los datos más relevantes de la revisión realizada. Los miembros del comité científico también fueron los responsables de la redacción de las recomendaciones entre las 2 rondas del proceso y de la redacción final del documento.

Reunión presencial del comité de expertos. Elaboración y evaluación del cuestionario

Se llevó a cabo una reunión presencial en la que los miembros del comité científico compartieron con el comité de expertos la evidencia disponible para cada uno de los escenarios. El panel de expertos ampliado constaba de 23 especialistas en dermatología provenientes de distintas comunidades autónomas. En la reunión presencial cada miembro del comité científico desarrolló uno de los escenarios, dejándose tiempo suficiente para la discusión.

Después de 2 semanas los miembros del comité de expertos recibieron un cuestionario *on line* en 2 rondas de votación según la metodología estándar del método Delphi.

Con el objetivo de alcanzar un consenso, se usó el método Delphi modificado siguiendo recomendaciones de la RAND/UCLA^{15,16}. En este método se elabora un cuestionario con recomendaciones que es evaluado y puntuado en 2 rondas por parte de un panel de expertos (anexo 1).

El análisis de la evidencia disponible para cada uno de los escenarios, los resultados de la votación según la metodología Delphi y la discusión se presenta en este documento.

Resultados

En la primera ronda de evaluación se consensaron 32 de las 66 cuestiones planteadas (26 en el acuerdo y 6 en el desacuerdo). Cinco ítems fueron reformulados para el comité científico para eliminar ambigüedades y estos fueron sometidos, junto con las preguntas no consensuadas en primera ronda, a una segunda ronda de votación. En total, tras las 2 rondas de votación se alcanzó un consenso en 37 de los 66 ítems planteados (un 56%): 29 en el acuerdo y 8 en el desacuerdo (tablas 1–4).

Escenario 1. Optimización del tratamiento biológico en un entorno de costes complicado

Paciente con psoriasis de larga evolución. Presenta un brote de psoriasis moderada-grave que se controla con

tratamiento biológico durante un año. Se plantea un tratamiento intermitente con el fin de optimizar costes.

El elevado impacto económico en una dermatosis prevalente y crónica como la psoriasis ha pasado a ser un factor a tener muy en cuenta en la toma de decisiones estratégicas en esta enfermedad. En pacientes con respuesta óptima y mantenida a largo plazo se ha planteado la posibilidad de suspender el tratamiento o disminuir la dosis y/o la frecuencia de administración de fármacos biológicos, aunque no existe evidencia científica suficiente que permita establecer el abordaje ideal en cada caso¹⁷. Tampoco se conoce si estas estrategias son coste-efectivas. Sin embargo, se trata de propuestas y actuaciones reconocidas por los autores y de interés.

En el caso de suspender el tratamiento —tratamiento intermitente— se estima que las recurrencias ocurrirán entre los 2-6 meses posteriores a la interrupción¹⁸. Aunque las recomendaciones en este punto son variables, en la práctica se recomienda considerar la reintroducción si tras la interrupción se observa un PGA > 2 y/o PASI ≥ 5 y/o DLQI ≥ 5, o hay una recurrencia rápida de la enfermedad¹².

Etanercept contempla en su ficha técnica el tratamiento intermitente y cuenta con una mayor experiencia acumulada en este sentido. Su uso en este contexto se considera seguro y eficaz, tanto en adultos^{18–22} (NE 1+) como en niños²³ (NE 1+). El primer estudio que examinó la suspensión del tratamiento con etanercept después de una respuesta satisfactoria y su posterior reanudación incluyó un total de 652 pacientes que fueron aleatorizados en varios grupos con distintas dosis. Un total de 409 pacientes respondedores (PASI 50) en la semana 24 suspendieron el tratamiento, y fueron retratados con la misma dosis tras su recaída. La respuesta PASI 50 tras 12 semanas de retratamiento se situó entre el 71 y el 87% en función de la dosis empleada (NE 2+). La mediana de tiempo hasta la recaída fue de 85 días y no se observaron efectos adversos graves¹⁹. Otro estudio más amplio se realizó con 2.546 pacientes que se asignaron aleatoriamente a 2 grupos de tratamiento, continuo o intermitente. Todos los pacientes recibieron etanercept 50 mg 2 v/s durante las primeras 12 semanas. Los pacientes en tratamiento continuo siguieron con una dosis de 50 mg 1 v/s durante otras 12 semanas y los pacientes en pauta intermitente respondedores (PGA ≤ 2) suspendieron y fueron retratados en caso de recaída de la enfermedad con etanercept 50 mg 1 v/s. La respuesta (PGA ≤ 2) en la semana 24 fue superior en el grupo continuo (71,0%) que en el intermitente (59,5%; $p < 0,001$). La mayoría de los pacientes recuperaron la respuesta tras el retratamiento. Fue una limitación del estudio el corto periodo de retratamiento entre 4-8 semanas (NE 1+)²⁰. El estudio CRYSTEL¹⁹ fue un trabajo abierto y multicéntrico que incluyó 720 pacientes que se aleatorizaron en 2 grupos y que recibieron bien etanercept 25 mg 2 v/s en pauta continua, bien una dosis de inicio de 50 mg 2 v/s durante 12 semanas o hasta la obtención de la respuesta (PGA ≤ 2) si seguían una pauta intermitente, momento en el cual se interrumpía el tratamiento. Posteriormente, en caso de recaída (PGA ≥ 3) se reanudaba la administración con una dosis de etanercept de 25 mg/semanales. Ambas pautas de tratamiento fueron eficaces. La puntuación media del PGA a lo largo de 54 semanas fue significativamente menor en el grupo de tratamiento continuo que en el intermitente

Tabla 1 Resultados escenario 1. Optimización del tratamiento biológico en un entorno de costes complicado

	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado
1. El tratamiento intermitente es una alternativa en la optimización de costes en terapia biológica	8 (7-9)	87%	Acuerdo en 1.ª ronda
<i>El fármaco biológico que presenta el mejor perfil para efectuar terapia intermitente es:</i>			
2. Etanercept	9 (8-9)	96%	Acuerdo en 1.ª ronda
3. Adalimumab	2 (1-5)	61%	No consenso
4. Ustekinumab	2 (1-3)	70%	Consenso en el desacuerdo en 2.ª ronda
5. Infliximab	2 (1-3)	100%	Consenso en el desacuerdo en 1.ª ronda
6. La desintensificación (reducción de dosis y/o alargamiento del intervalo de administración) es una alternativa en la optimización de costes en terapia biológica	9 (9-9)	96%	Acuerdo en 1.ª ronda
<i>El fármaco que presenta un mejor perfil para realizar una desintensificación (reducción de dosis y/o alargamiento del intervalo de administración) en terapia biológica es:</i>			
7. Infliximab	2 (1-3)	78%	Consenso en el desacuerdo en 2.ª ronda
8. Adalimumab	7 (5-8)	65%	No consenso
9. Etanercept	8 (6-9)	70%	Acuerdo en 1.ª ronda
10. Ustekinumab	7 (3-8)	56,5%	No consenso
11. La combinación terapéutica de terapia clásica y biológica es una alternativa en la optimización de costes en terapia biológica	9 (8-9)	91%	Acuerdo en 1.ª ronda
<i>El fármaco biológico que presenta mejor perfil para usar en combinación con un fármaco sistémico clásico es:</i>			
12. Adalimumab	7 (4-7)	56,5%	No consenso
13. Infliximab	7 (3-8)	65%	No consenso
14. Etanercept	8 (7-9)	78%	Acuerdo en 1.ª ronda
15. Ustekinumab	5 (2-6)	35%	No consenso

IIC: intervalo intercuartílico.

—1,98 frente a 2,51, respectivamente ($p < 0,001$)— y también fue superior la mejoría del PASI entre la semana basal y la semana 24 (68% vs. 59%). Un análisis *post-hoc* de este mismo estudio incluyó un total de 226 pacientes respondedores ($PGA \leq 2$) que suspendieron el tratamiento. El 83% de ellos recuperaron la respuesta durante el primer ciclo de retratamiento (NE 2+)²¹. En todos estos estudios se comprobó que tras la interrupción del tratamiento la reaparición de la enfermedad fue gradual, sin efectos adversos graves ni hospitalizaciones por agravamiento de la psoriasis y sin cambios en la morfología¹⁹⁻²¹. Un nuevo análisis del estudio CRYSTEL, publicado recientemente²⁴, muestra un acortamiento del tiempo sin tratamiento pasado el segundo ciclo. Así, la mediana de tiempo sin tratamiento entre el ciclo 1 y 2 fue de 11 semanas, mientras que este periodo se redujo a una mediana de 6 semanas entre los ciclos 2-3, 3-4 y 4-5. La duración del tratamiento con etanercept fue significativamente menor en el primer ciclo que en el segundo (media de 9,8 vs. 13,6 semanas, $p < 0,001$), aunque no hubo diferencias significativas entre los ciclos 2 y 3 o entre los ciclos 3 y 4. La proporción de pacientes muy satisfechos, satisfechos o algo satisfechos descendió del 100% en el primer ciclo al 97% y 91% en el segundo y tercer ciclo respectivamente.

El estudio más amplio de «suspensión-retratamiento» en niños fue llevado a cabo en 211 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 4 y 17 años, con una

psoriasis en placas de moderada a grave²³. En este trabajo 138 pacientes respondedores (PASI 75) fueron asignados aleatoriamente en la semana 36 a seguir etanercept en pauta continua o a suspender el tratamiento. De los pacientes asignados a placebo el 42% perdieron la respuesta y fueron nuevamente tratados con etanercept en régimen abierto. La respuesta (PASI 75) fue del 80% (52/65) en los pacientes con tratamiento continuo y del 73,5% (50/68) en pacientes con interrupción y retratamiento en la semana 12 (NE.1+)²³.

La experiencia con respecto a la terapia intermitente es limitada para adalimumab²⁵⁻²⁷. En el estudio REVEAL²⁵ pacientes respondedores (PASI 75) en la semana 40 fueron aleatorizados; mientras un grupo recibió adalimumab de forma continua otro suspendió el tratamiento y fue retratado 19 semanas después. El 38% y el 55% de los pacientes que fueron retratados alcanzaron un PASI 75 tras 12 y 24 semanas de retratamiento respectivamente. La respuesta fue mejor cuando este se hizo antes de perder el PASI 50. En el periodo de extensión de 108 semanas la respuesta PASI 75 fue similar entre los pacientes en tratamiento continuo e intermitente (75% vs. 73%) (NE 1+), considerando que entre los pacientes que siguieron una pauta intermitente había pacientes que durante el periodo de suspensión recaeron y pacientes que no lo hicieron. Por último, un total de 347 respondedores estables ($PGA \leq 2$) participaron en una

Tabla 2 Escenario 2. Artritis psoriásica y psoriasis activa tras fallo a FAME

	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado
16. El dermatólogo debe llevar a cabo en su práctica clínica test de cribado para el diagnóstico de sospecha de la artropatía psoriásica	9 (7-9)	78%	Acuerdo en 1. ^a ronda
17. Es adecuado que el dermatólogo trate a pacientes con artritis psoriásica	4 (2-7)	22%	No consenso
18. Es adecuado que el dermatólogo colabore con el reumatólogo en el tratamiento de los pacientes con artritis psoriásica	9 (9-9)	100%	Acuerdo en 1. ^a ronda
19. Las visitas conjuntas dermatólogo-reumatólogo representan un buen instrumento para el manejo de los pacientes con psoriasis y artropatía psoriásica	9 (8-9)	100%	Acuerdo en 1. ^a ronda
20. El tratamiento de elección en pacientes con artritis psoriásica y psoriasis tras fallo a FAME son los anti-TNF	9 (8-9)	100%	Acuerdo en 1. ^a ronda
<i>En un paciente con dactilitis/entesitis persistente que no responde a FAME (por ejemplo metotrexato) con psoriasis cutánea controlada con metotrexato la mejor opción de tratamiento es:</i>			
21. Etanercept	8 (6-9)	74%	Acuerdo en 1. ^a ronda
22. Adalimumab	7 (5-8)	61%	No consenso
23. Golimumab	5 (2-8)	30%	No consenso
24. Infliximab	7 (5-8)	56,5%	No consenso
25. Ustekinumab	5 (2-7)	26%	No consenso

FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; IIC: intervalo intercuartílico.

evaluación de suspensión y retratamiento en un estudio de extensión abierto. El tiempo medio de recaída fue aproximadamente de 5 meses. Un 69,1% (123/178) de los pacientes que recayeron durante la retirada alcanzaron una respuesta $PGA \leq 2$ en la semana 16. El perfil de seguridad observado durante el retratamiento fue similar al de antes de la retirada (NE 2++)²⁶. En el estudio REVEAL también se observó que los pacientes que pierden la respuesta más lentamente tras la suspensión obtienen con el retratamiento una respuesta mayor y más sostenida que aquellos que pierden la respuesta de forma más precoz y rápida con la suspensión²⁷.

La terapia intermitente con infliximab se asocia a una alta tasa de reacciones infusionales²⁸ (NE 1+). Esto se ha evidenciado en estudios como el RESTORE2²⁸, en el que se produjeron reacciones infusionales en el 15% de los pacientes en tratamiento intermitente frente al 9% de aquellos en tratamiento continuo²⁸. La proporción de reacciones infusionales fue menor en el caso de otros trabajos, como el EXPRESS II en el que, a diferencia del estudio anterior, el retratamiento se hacía con pautas de mantenimiento cada 8 semanas en lugar de emplear dosis de inducción²⁹.

La evidencia de tratamiento intermitente con ustekinumab es escasa³⁰. La mayor experiencia procede del estudio Phoenix I. Los pacientes con buena respuesta en la semana 40 fueron aleatorizados bien a continuar el tratamiento bien a suspenderlo (periodo de suspensión/retratamiento). Entre los 195 pacientes que suspendieron y reiniciaron ustekinumab, el 85,6% alcanzaron una respuesta PASI75 a las 12 semanas de retratamiento (NE 1+)³⁰.

Resultados del consenso

Preguntados sobre la terapia intermitente, los panelistas consideraron que el tratamiento intermitente es una

alternativa válida en la optimización de costes en terapia biológica. Entre las pautas disponibles interpretaron que etanercept es el fármaco biológico que presenta el mejor perfil para efectuar terapia intermitente.

Hubo consenso en que infliximab y ustekinumab no presentan el mejor perfil en esta estrategia, mientras que no lo hubo cuando se consideró adalimumab (mediana de 2, IIC 1-5) (tabla 1).

Paciente con psoriasis moderada-grave de años de evolución con antecedentes de ineficacia o efectos adversos con fototerapia, metotrexato y ciclosporina. Se inició tratamiento biológico hace 2 años con respuesta completa mantenida durante este período de tiempo. Se plantea una desintensificación de su terapia biológica (reducir dosis/alargar el intervalo de administración).

La reducción de dosis para limitar la exposición al fármaco puede considerarse en el contexto de un tratamiento eficaz, aunque hay un riesgo teórico de que esta acción pueda disminuir la eficacia, y cierta evidencia de que intervalos más alargados de administración pueden incrementar el riesgo de formación de anticuerpos antifármaco³¹. La estrategia de minoración consistente en el inicio sin dosis de inducción y de la reducción de dosis se ha ensayado con etanercept, aunque la experiencia no es amplia³²⁻³⁴ (NE 1+). Algunos autores consideran que se puede considerar la posibilidad de reducción de dosis en pacientes con buena respuesta, especialmente en tratamientos combinados con fármacos convencionales, aunque puede existir riesgo de fallo del tratamiento³¹.

Resultados del consenso

El panel acordó en primera ronda que la minoración (reducción de dosis y/o alargamiento del intervalo de

Tabla 3 Escenario 3. *Switching* entre fármacos biológicos en pacientes con psoriasis que han presentado fallo primario/secundario

	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado
26. La formación de anticuerpos antifármaco (ADA) es uno de los factores a tener en cuenta ante un paciente con pérdida de respuesta o fallo secundario de un tratamiento biológico	9 (8-9)	100%	Acuerdo en 1. ^a ronda
<i>El fármaco que presenta un mejor perfil inmunogénico es:</i>			
27. Etanercept	9 (8-9)	100%	Acuerdo en 1. ^a ronda
28. Infliximab	1 (1-1)	91%	Consenso en el desacuerdo en 1. ^a ronda
29. Adalimumab	3 (2-5)	65%	No consenso
30. Ustekinumab	7 (5-8)	56,5%	No consenso
31. La determinación de niveles de fármaco y de ADA debería incluirse de rutina en el seguimiento de los pacientes psoriásicos tratados con terapia biológica	9 (8-9)	87%	Acuerdo en 1. ^a ronda
32. En un paciente no respondedor la detección de niveles bajos de fármaco y altos de ADA es indicativo de inmunogenicidad y haría conveniente un cambio dentro del mismo grupo terapéutico de forma previa a la intensificación o combinación	8 (6-9)	69,5%	Acuerdo en 1. ^a ronda
33. En un paciente no respondedor la detección de niveles bajos de fármaco y altos de ADA es indicativo de inmunogenicidad y haría conveniente un cambio a un fármaco con un mecanismo de acción diferente de forma previa a la intensificación o combinación	7 (2-8)	56,5%	No consenso
34. En un paciente no respondedor la detección de niveles bajos de fármaco y altos de ADA es indicativo de inmunogenicidad y haría conveniente una intensificación de forma previa a la sustitución o combinación terapéutica	1 (1-5)	74%	Consenso en el desacuerdo en 1. ^a ronda
35. La ausencia de respuesta a un fármaco biológico o fallo primario indicaría una falta de respuesta al mecanismo de acción de dicho fármaco, haciendo recomendable el cambio a un fármaco que actúe de forma diferente	8 (5-9)	74%	Acuerdo en 1. ^a ronda

IIC: intervalo intercuartílico.

administración) es una alternativa en la optimización de costes en terapia biológica. El fármaco que presentó en la votación un mejor perfil para realizar esta minoración en terapia biológica fue etanercept. Ustekinumab y adalimumab estuvieron cerca del consenso para esta estrategia (ambos con medianas de 7, IIC 3-8 y 5-7 respectivamente). Sí hubo consenso en que infliximab no es el fármaco con mejor perfil para la desintensificación (tabla 1).

Paciente con psoriasis moderada-grave tratada previamente con ciclosporina (con aumento de tensión arterial) y fototerapia (que se mostró ineficaz). En tratamiento con metotrexato desde hace 2 años; muestra un control parcial de su enfermedad. Se plantea asociar un tratamiento biológico a metotrexato.

La combinación de tratamientos biológicos con los tratamientos sistémicos clásicos puede mejorar los resultados terapéuticos³. En algunos casos además podría disminuir los costes al reducirse las dosis del tratamiento biológico, o no necesitar incrementarlas por disminución de la eficacia, aunque los datos que apoyan esta estrategia son escasos^{12,35-37}. El uso combinado no está aprobado

formalmente para ningún biológico según consta en la ficha técnica de los distintos fármacos.

Existe evidencia de la eficacia y seguridad de etanercept asociado a tratamientos clásicos como metotrexato³⁸⁻⁴⁰ (NE 1++), fototerapia^{36,41-45} (NE 1+), acitretina^{35,46} (NE 1+) o ciclosporina⁴⁷ (NE 3). En las guías españolas de tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos se considera que etanercept es un fármaco especialmente apropiado para el tratamiento combinado². Además, hay estudios que han demostrado su eficacia sin necesidad de inducción cuando se combina con acitretina³⁵ (NE 1+) o con fototerapia³⁶ (NE 2+).

La experiencia publicada del uso de adalimumab en combinación con tratamientos clásicos en psoriasis moderada y su combinación con metotrexato⁴⁸ (NE 2-), fototerapia⁴⁹ (NE 2-), acitretina⁵⁰ (NE 3) y en menor medida ciclosporina⁵⁰ (NE 3) han mostrado resultados favorables en estudios basados en series de casos a dosis estándar.

La combinación de infliximab con metotrexato es una práctica clínica frecuente², aunque la evidencia de la eficacia de su uso combinado en psoriasis es escasa y se basa

Tabla 4 Escenario 4. Pacientes ancianos

	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado
36. La eficacia de los tratamientos biológicos empleados en la psoriasis es comparable en personas de más o de menos de 65 años	9 (8-9)	100%	Acuerdo en 1. ^a ronda
37. La seguridad de los tratamientos biológicos empleados en la psoriasis es comparable en personas de más o de menos de 65 años	9 (7-9)	83%	Acuerdo en 1. ^a ronda
38. Los objetivos terapéuticos del tratamiento con fármacos biológicos en la psoriasis (respuesta PASI 75, PGA 0-1, PASI < 3) son distintos en individuos mayores de 65 años	2 (1-3)	87%	Consenso en el desacuerdo en 1. ^a ronda
39. En el paciente anciano es recomendable la desintensificación precoz o el tratamiento intermitente con vistas a conseguir la mínima exposición posible al fármaco	7 (5-8)	70%	Acuerdo en 2. ^a ronda
<i>La mejor opción en el tratamiento biológico de los pacientes mayores de 65 años con psoriasis es:</i>			
40. Infliximab	2 (1-3)	83%	Consenso en el desacuerdo en 1. ^a ronda
41. Adalimumab	5 (2-7)	39%	No consenso
42. Etanercept	9 (7-9)	87%	Acuerdo en 1. ^a ronda
43. Ustekinumab	7 (3-8)	56,5%	No consenso

IIC: intervalo intercuartílico.

en series de casos^{37,51,52} (NE 2+). Podría ser eficaz a dosis menores de la estándar en tratamientos combinados según la experiencia en una serie en 11 pacientes en los que se usaron dosis de 3 mg/kg junto con metotrexato³⁷ (NE 2+). Ustekinumab también parece seguro y eficaz a dosis estándar en terapia combinada, aunque la evidencia es escasa^{53,54} (NE 3).

Resultados del consenso

Los panelistas consideraron que la combinación terapéutica de terapia clásica y biológica es una alternativa en la optimización de costes en terapia biológica. Se llegó a un acuerdo en que el fármaco biológico que presenta mejor perfil para usar en combinación con un fármaco sistémico clásico es etanercept. Adalimumab (mediana 7, IIC 4-7) e infliximab (mediana 7, IIC 3-8) estuvieron cerca del consenso por un estrecho margen. Tampoco el uso de ustekinumab en este contexto alcanzó el consenso (mediana 5, IIC 2-6) (tabla 1).

Escenario 2. Artritis psoriásica y psoriasis activa tras fallo a fármacos modificadores de la enfermedad

Paciente con psoriasis en placas con afectación ungueal severa. Los signos de la enfermedad son bien controlados mediante tratamiento con acitretina, a excepción de la afectación ungueal. En la última visita se queja de dolor generalizado que en ocasiones predomina en la espalda y las nalgas de forma alternativa. El paciente es visitado de forma conjunta por reumatología y dermatología, y es diagnosticado de artropatía periférica, dactilitis y entesitis. Presenta fallo al tratamiento con metotrexato y se plantea iniciar un tratamiento biológico. Se cuestiona qué

procedimiento es más adecuado para descartar artropatía psoriásica (APs) en este tipo de pacientes, quién debe tratar la APs y cuál es el tratamiento más adecuado tras el fracaso del tratamiento con metotrexato.

La APs es una artropatía progresiva que puede dar lugar a un daño articular irreversible⁴ y cuya prevalencia aumenta con la duración de la psoriasis⁵⁵. Hasta el 30% de los pacientes con psoriasis atendidos en unidades de dermatología pueden padecer de APs⁵⁶ (NE 2++) y más de un tercio de ellos podrían no estar diagnosticados⁵⁶ (NE 2++). Por todo ello es importante un diagnóstico y un tratamiento precoz de la APs.

Las herramientas diseñadas para el cribado de pacientes con psoriasis con el fin de detectar la APs (PASE, PEST, ToPAS) tienen limitaciones, pues tienen una baja sensibilidad y especificidad cuando se excluyen las formas poliarticulares⁵⁷. Además, estos cuestionarios de cribado para el diagnóstico de sospecha de APs se usan muy poco en la práctica clínica⁵⁸ (NE 4). La APs ya establecida se clasifica de acuerdo a los criterios CASPAR, sin embargo estos criterios no están diseñados para el cribado de la enfermedad⁵⁹.

Debido a todo esto se han desarrollado algoritmos para el cribado de la APs en la consulta de dermatología^{4,60} (NE 4) basados en una anamnesis y una exploración física específica. En la anamnesis dirigida se recomienda preguntar sobre la presencia de dolor inflamatorio o tumefacción articular actual, con especial énfasis en las rodillas, los tobillos y las pequeñas articulaciones de las manos. Además debe preguntarse si existe dolor inflamatorio o nocturno en el esqueleto axial y en zonas de inserción tendinosa, especialmente en los talones y las fascias plantares. La exploración física específica incluye la inspección (buscando enrojecimiento) y exploración (calor, limitación de movilidad, dolor) de articulación/es dolorosas o tumefactas, y muy especialmente de las inserciones tendinosas del tendón de Aquiles y

fascias plantares. Además hay que realizar la inspección de las extremidades en busca de alteraciones ungueales como distrofia ungueal, onicólisis, *pitting* e hiperqueratosis y dactilitis.

Dadas las dificultades en el diagnóstico y manejo de la APs se considera que una atención multidisciplinar reumatólogo/dermatólogo puede facilitar el diagnóstico de la afectación articular y puede ofrecer un tratamiento global a los pacientes con psoriasis y APs⁶¹. Por ello, las directrices nacionales e internacionales coinciden en que dermatólogos y reumatólogos deben trabajar en estrecha colaboración para manejar a los pacientes con afectación grave de las articulaciones y la piel^{8,60,62-64} (NE 4).

Las recomendaciones para el tratamiento con terapia biológica de los pacientes con APs de las guías españolas⁵⁹ señalan que la terapia biológica está indicada en pacientes con enfermedad activa y refractarios a la terapia convencional (AINE, infiltraciones, fármacos modificadores de la enfermedad [FAME]), excepto en circunstancias particulares en las que la gravedad de la APs (extensión de la psoriasis, dactilitis, entesitis, monoartritis, uveítis, etc.) limiten de modo claro la calidad de vida, las capacidades de ocio o laborales del individuo, haciendo que se pueda indicar la terapia biológica sin necesidad de agotar las posibilidades del tratamiento convencional.

De los tratamientos disponibles en la actualidad para la APs los anti-TNF han demostrado eficacia en los 5 dominios clave de la enfermedad: artritis periférica, enfermedad de piel y uñas, afectación axial, dactilitis y entesitis⁶⁵ (NE 1+).

Los anti-TNF aprobados para tratar la psoriasis (adalimumab, etanercept e infliximab) tienen indicación para el tratamiento de la APs activa y progresiva en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con FAME no es adecuada⁴. Se ha comprobado que estos tratamientos inhiben la progresión radiológica de la APs⁶⁶⁻⁶⁹.

Ustekinumab también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la APs⁷⁰ (NE 1+). Integrando los datos de los estudios PSUMITT 1 y 2, se ha comprobado que puede inhibir la progresión radiológica de la APs, aunque este efecto no se observó con claridad, analizando solo los datos del estudio PSUMMIT-2 con 312 pacientes⁷¹. Actualmente ha sido autorizada su indicación de tratamiento de la APs por la Agencia Europea del Medicamento, con una indicación de uso similar a la de los anti-TNF⁷². En algunas directrices como las guías del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido solo se recomienda esta opción en pacientes en los que hayan fracasado o no estén indicados los fármacos anti-TNF⁷³. Hay que tener en cuenta que las recomendaciones de las guías NICE, aunque se basan en modelos farmacoeconómicos sustentados en estudios de coste-utilidad y años ajustados por calidad de vida, son criterios de reembolso, no recomendaciones clínicas. En otros modelos farmacoeconómicos, aunque etanercept es el fármaco que ha demostrado ser más coste-efectivo en pacientes con APs y psoriasis leve a moderada, todos los biológicos con indicación en esta enfermedad tendrían una probabilidad similar de ser coste efectivos en la APs y la psoriasis moderada a severa⁷⁴.

Respecto a cuál es la mejor opción terapéutica en el tratamiento de la dactilitis/entesitis, no hay estudios comparativos directos que comparen las distintas opciones en este sentido. Etanercept⁷⁵ (NE 1++), infliximab^{76,77}

(NE 1+) ustekinumab^{70,78} (NE 1+), golimumab⁷⁹ (NE 1+) han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la dactilitis y entesitis, mientras que adalimumab también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de estas patologías⁸⁰ (NE 2+) en buena parte de los estudios realizados, aunque no en todos⁸¹.

Resultados del consenso

Respecto al cribado de la APs, aunque no se exploró ninguna estrategia diagnóstica clínica en concreto, sí que hubo acuerdo en considerar que el dermatólogo debe llevar a cabo en su práctica clínica una anamnesis y una exploración dirigida al diagnóstico de sospecha de la APs. No hubo consenso ante la cuestión que exploraba si es adecuado que el dermatólogo trate a pacientes con APs aunque, por el contrario, sí hubo acuerdo en considerar que es adecuado que el dermatólogo colabore con el reumatólogo en el tratamiento de los pacientes con APs. En esta línea también se consensó que las visitas conjuntas dermatólogo-reumatólogo representan un buen instrumento para el manejo de los pacientes con psoriasis y APs.

Respecto al tratamiento, los panelistas asumieron por consenso que el tratamiento de elección en pacientes con artritis psoriásica y psoriasis tras fallo a FAME son los anti-TNF. En concreto, consideraron en primera ronda que en un paciente con dactilitis/entesitis persistente que no responde a FAME (por ejemplo metotrexato) con psoriasis cutánea controlada con metotrexato la mejor opción de tratamiento es etanercept. Adalimumab e infliximab estuvieron en el límite del consenso (ambos con medianas de 7 e IIC 5-8).

Escenario 3. *Switching* entre fármacos biológicos en pacientes con psoriasis que han presentado fallo primario/secundario

Paciente con falta de respuesta a un primer tratamiento con terapia biológica (fallo primario de tratamiento) o con una buena respuesta inicial pero que presenta una pérdida de respuesta posterior (fallo secundario). Se plantea cuál es el tratamiento óptimo para realizar un cambio de tratamiento biológico tras un fallo primario o secundario.

La tasa de pacientes que alcanzan una respuesta PASI 75 con el primer tratamiento biológico es del 50-80%^{2,82}. Un 75-85% de ellos mantendrá la respuesta a largo plazo⁸³. La decisión referente al fracaso/éxito de tratamiento se realiza habitualmente para todos los tratamientos biológicos entre las semanas 16 y 24, una vez transcurrida la fase de inducción terapéutica².

Por otra parte, se considera un fallo secundario de un tratamiento biológico cuando existe una respuesta inicial adecuada y se produce el fracaso terapéutico posteriormente, o cuando un tratamiento biológico no se tolera o aparece alguna contraindicación⁸⁴.

Ante un fallo primario o secundario las posibilidades terapéuticas serían: cambiar de biológico, intensificar del tratamiento o realizar combinaciones de tratamientos². Respecto al cambio de biológico no hay evidencias sólidas que indiquen cuál es el mejor tratamiento para empezar una

terapia biológica y cuál es la secuencia de tratamientos óptima en caso de fallo primario o secundario^{12,84,85} (NE 4).

No se conocen bien los mecanismos que llevan al fallo primario o secundario de un tratamiento biológico, pero en ocasiones podrían estar relacionados con el desarrollo de anticuerpos antifármaco (*antidrug antibodies* [ADA])^{82,84}. Todos los agentes biológicos pueden potencialmente inducir una respuesta inmune no deseada, tanto los anticuerpos monoclonales quiméricos humano-murinos (infiximab), como las proteínas de fusión (etanercept) o los anticuerpos totalmente humanos (adalimumab, ustekinumab)⁸⁵. La presencia de ADA puede condicionar los niveles y la función del fármaco, y por tanto el efecto terapéutico, y también el perfil de seguridad, principalmente y en concreto en el caso de infiximab²⁸ por la posibilidad de reacciones infusionales^{83,85} (NE 1+).

Por ello se ha recomendado que ante un paciente con pérdida de respuesta o fallo secundario de un tratamiento biológico se tenga en cuenta la determinación de niveles de fármaco y la formación de ADA. También es importante saber que los ADA pueden ser neutralizantes y no neutralizantes⁵. Los ADA frente a anticuerpos quiméricos (infiximab) y humanos (adalimumab, ustekinumab) son con gran probabilidad, aunque no siempre, neutralizantes, ya que interfieren de forma directa en la acción terapéutica del fármaco⁵. Los ADA neutralizantes no suponen necesariamente la ausencia de acción terapéutica final del fármaco, pues dependerá del equilibrio entre los niveles del fármaco y de los ADA, y de los niveles necesarios de fármaco para obtener los resultados terapéuticos⁵.

En la práctica clínica las implicaciones del desarrollo de ADA sobre la seguridad y eficacia de los diferentes tratamientos biológicos en psoriasis son muy diferentes. La eficacia y seguridad de etanercept es independiente de la presencia de ADA en ensayos clínicos aleatorizados^{83,86,87} (NE 1+) y en extensiones de estudios a largo plazo⁸⁸ (NE 2+). Aunque se han detectado ADA anti-etanercept en el 18,5% de los pacientes tratados hasta 96 semanas, no se ha comprobado que este hallazgo se acompañe de variaciones en la perspectiva de respuesta. Estos resultados serían coherentes con la naturaleza aparentemente no neutralizante de los ADA observada en estudios de laboratorio³³.

En el caso de adalimumab, la aparición de ADA es frecuente, está correlacionada con las concentraciones de fármaco y podría tener influencia en la respuesta clínica^{83,87,89-91} (NE 2+). Para infiximab además de la pérdida de respuesta clínica, la presencia de ADA se correlaciona de manera positiva con la posibilidad de desarrollar reacciones infusionales²⁸ (NE 1+). La presencia de ADA neutralizantes se ha detectado en alrededor del 5% de pacientes tratados con ustekinumab, aunque no existe evidencia de que tengan repercusión clínica^{83,87,92} (NE 1+). En cualquier caso se ha visto que el uso de metotrexato puede disminuir la aparición de ADA, no solo en el tratamiento de la psoriasis, sino también de la artritis reumatoide, las espondiloartropatías y la enfermedad inflamatoria intestinal⁹³ (NE 2+).

Para facilitar las decisiones clínicas se han desarrollado algoritmos sobre cómo actuar en casos de fallo primario o secundario del tratamiento que tienen en cuenta la concentración del fármaco y la presencia o no de ADA⁸⁵ (NE 4). Aunque por el momento no se trata de propuestas firmes y estandarizadas, en particular la evidencia disponible

permite aportar recomendaciones en el caso de pacientes no respondedores.

En particular, cuando los niveles de fármaco y los títulos de ADA son bajos, se debe aumentar la dosis o acortar el intervalo de administración. Si los niveles de fármaco son bajos y los de ADA son medio-altos, se podría sustituir el fármaco anti-TNF. Cuando los niveles de fármaco son altos se recomienda cambiar directamente la diana terapéutica^{85,94} (NE 2++, 4).

Resultados del consenso

Los panelistas estuvieron de acuerdo en que la formación de ADA es uno de los factores a tener en cuenta ante un paciente con pérdida de respuesta o fallo secundario de un tratamiento biológico, y que la determinación de niveles de fármaco y de ADA debería incluirse de rutina en el seguimiento de los pacientes psoriásicos tratados con terapia biológica. Se aceptó en primera ronda que el fármaco que presenta un mejor perfil inmunogénico es etanercept. También hubo consenso en que infiximab no es el fármaco con mejor perfil inmunogénico^{83,87}, mientras que no se alcanzó el consenso cuando se preguntó sobre adalimumab (mediana 3, IIC 2-5). Ustekinumab estuvo cerca de alcanzar el consenso como fármaco con mejor perfil inmunogénico, con una mediana de 7, IIC 5-8.

En este bloque además se hicieron preguntas para tratar de validar el algoritmo propuesto para el manejo del fallo del tratamiento según los niveles de fármaco y la presencia de ADA⁸⁵. En línea con este algoritmo, según los miembros del panel en un paciente no respondedor, la detección de niveles bajos de fármaco y altos de ADA es indicativa de inmunogenicidad y haría conveniente un cambio dentro del mismo grupo terapéutico y no a una intensificación o combinación terapéutica (tabla 3).

Escenario 4. Pacientes ancianos

Paciente de 69 años con psoriasis moderada-grave mal controlada con FAME. Se plantea la seguridad y eficacia de los tratamientos biológicos en pacientes ancianos.

La población anciana habitualmente no se incluye en ensayos clínicos, por lo que no hay recomendaciones expresas para su tratamiento en las guías de práctica clínica⁹⁵. Además, el gran número de comorbilidades y la mayor susceptibilidad a infecciones⁹⁵, la polimedicación, que aumenta el riesgo de interacciones medicamentosas, y las peculiaridades farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos pacientes pueden complicar su manejo.

En las fichas técnicas de los distintos tratamientos biológicos se indica que los pacientes ancianos no requieren ajustes de dosis y advierten de un posible riesgo aumentado de infecciones en esta población^{72,96-98}. En la ficha técnica de etanercept además se indica que en los estudios de fase 3 con este fármaco en artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante no hubo diferencias significativas en la frecuencia de efectos adversos (graves o no graves) ni en la frecuencia de infecciones graves entre pacientes mayores de 65 años comparados con pacientes más jóvenes, sin diferencias en estudios farmacocinéticos, volumen de distribución o aclaramiento⁹⁷.

La evidencia científica sobre la seguridad y la eficacia de los tratamientos biológicos en población anciana es escasa. Respecto a etanercept, en un análisis *post hoc* de 2 ensayos clínicos aleatorizados no se encontraron diferencias significativas en la eficacia entre los pacientes ancianos o jóvenes, afirmación refrendada en pequeñas series (NE 3)⁹⁹. También fueron similares los cambios en la calidad de vida medida por DLQI. La tasa de efectos adversos graves fue significativamente mayor en los pacientes ancianos, pero no estuvieron asociados al tratamiento¹⁰⁰ (N.E. 1+).

En un estudio con etanercept y adalimumab en 89 pacientes mayores de 65 años los datos de eficacia y seguridad fueron buenos, sin diferencias en eficacia y seguridad entre ambos tratamientos¹⁰¹ (NE 2-). Con adalimumab, en un subestudio del estudio REVEAL en pacientes con psoriasis, se encontró una tendencia a una menor eficacia en mayores de 65 años, en el límite de la significación estadística ($p=0,052$)¹⁰² (NE 1+).

Un metaanálisis reciente ha analizado la seguridad del tratamiento con biológicos de los pacientes ancianos⁹⁵ (NE 1+). Este estudio concluye que los pacientes ancianos tienden a tener una tasa de efectos adversos más alta que los pacientes jóvenes, salvo en las reacciones locales a la inyección, cefalea, rinitis, reacciones alérgicas e infecciones respiratorias altas, que son más frecuentes en jóvenes. En cuanto a neoplasias, se describen más en ancianos, pero con una frecuencia similar a las esperadas por edad. Algunos estudios incluidos en este metaanálisis describen en ancianos una tasa más alta de infecciones que requieren hospitalización. Finalmente, en pacientes con artritis reumatoide se ha encontrado una mayor tasa de efectos adversos en ancianos con respecto a jóvenes en los tratados con infliximab o adalimumab, sin encontrar diferencias entre estos 2 grupos en el caso de etanercept¹⁰³ (NE 2).

Etanercept se ha considerado en un reciente consenso internacional como el tratamiento de elección de la psoriasis en pacientes ancianos, principalmente por su vida media más corta, lo que facilita el manejo en caso de que sea necesaria una suspensión rápida del tratamiento (por vacunas, intervenciones quirúrgicas, etc.)¹⁰⁴.

Resultados del consenso

Los miembros del panel consensuaron en primera ronda que la eficacia y la seguridad de los tratamientos biológicos empleados en la psoriasis es comparable en personas de más de 65 años o menores, y que los objetivos terapéuticos deben ser los mismos.

Además, en segunda ronda se acordó que en el paciente anciano es recomendable la desintensificación precoz o el tratamiento intermitente con vistas a conseguir la mínima exposición posible al fármaco. La mejor opción en el tratamiento biológico de los pacientes mayores de 65 años con psoriasis fue etanercept, fundamentalmente por su vida media corta. Hubo consenso en no considerar infliximab como la mejor opción, mientras que con adalimumab no se alcanzó el consenso. Ustekinumab estuvo cerca de alcanzar el consenso como mejor tratamiento (mediana 7, IIC 3-8) (tabla 4).

Escenario 5. Otras situaciones especiales

Paciente con psoriasis grave y antecedentes de hígado graso, múltiples factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad) y enfermedad cardiovascular (infarto agudo de miocardio). Se plantea el mejor tratamiento con biológicos teniendo en cuenta sus antecedentes.

La psoriasis se asocia a un incremento de los factores de riesgo cardiovascular y a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares¹⁰⁵ (NE 1++). Los tratamientos anti-TNF podrían disminuir el riesgo de infarto agudo de miocardio^{106,107} (NE 2++) y el riesgo de otros eventos cardiovasculares¹⁰⁸ (NE 2+) en pacientes con psoriasis. Igualmente, los tratamientos continuados con agentes anti-TNF podrían disminuir la arterioesclerosis en los pacientes con artritis psoriásica^{109,110} (NE 2+). Los agentes anti-IL-12/23 (ustekinumab y briakinumab) se han asociado a un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares en algún estudio¹¹¹, aunque esta asociación no se ha encontrado en otros^{112,113} (NE 1+).

También es conocida la relación entre la psoriasis y enfermedades como el hígado graso no alcohólico (HGNA)³, la obesidad¹¹⁴⁻¹¹⁸, la diabetes mellitus³ o la hipertensión arterial (HTA)³, y también con biomarcadores de riesgo cardiovascular^{119,120}.

Se ha descrito una prevalencia mayor de HGNA en pacientes con psoriasis³. El HGNA se encuentra asociado con obesidad, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, HTA, hiperlipidemia y síndrome metabólico³. En pacientes diagnosticados de HGNA se debe extremar la precaución en el tratamiento de la psoriasis con fármacos potencialmente hepatotóxicos³. Según la ficha técnica, la elevación de las enzimas hepáticas es común con infliximab (frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientes)⁹⁶, muy común con adalimumab ($\geq 1/10$)⁹⁸ y rara con etanercept ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)⁹⁷. Sin embargo, este dato no se registra en la ficha técnica de ustekinumab⁷².

La obesidad es un factor limitante en la respuesta de todos los tratamientos biológicos. En el caso de infliximab su dosificación según el peso ofrece la posibilidad de obtener resultados similares en pacientes obesos y no obesos¹²¹ (NE 1+), sin embargo en algún estudio en psoriasis moderada-grave la obesidad se ha asociado a un retraso en la respuesta y a una menor eficacia del tratamiento¹²² (NE 1-). Para etanercept la dosificación no se ajusta al peso de manera estándar, y el sobrepeso podría influir en la respuesta. Los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) dentro de la normalidad pueden obtener una respuesta superior a etanercept que los pacientes muy obesos (con $IMC > 40$)¹²³ (NE 1-). Sin embargo, hay estudios en los que no se ha visto la influencia del IMC en la respuesta^{114,124} (NE 2+). Adalimumab no ajusta su dosificación al peso de manera estándar y el sobrepeso podría influir en la respuesta¹²⁵ (NE 1+). En los subanálisis de los estudios REVEAL, BELIEVE y CHAMPION la respuesta al tratamiento también disminuyó en función del peso, aunque a menudo no de forma significativa^{102,126,127} (NE 1+). También se ha observado peor respuesta en pacientes con sobrepeso en el caso de ustekinumab^{128,129} (NE 1+). En su ficha técnica se recomiendan dosis mayores en pacientes de más de 100 kg. Además, adalimumab, etanercept e

infiximab pueden asociarse a incrementos en el peso de los pacientes¹¹⁴⁻¹¹⁷ (NE 2+), aunque este hecho no se ha observado con ustekinumab¹¹⁸ (NE 2+).

En numerosos estudios se ha encontrado una asociación entre diabetes mellitus y psoriasis³. En pacientes con artritis reumatoide o con psoriasis, el uso de anti-TNF (adalimumab, etanercept e infiximab) se ha asociado a un menor riesgo de desarrollar diabetes mellitus¹³⁰ (NE 2++) y a una mejoría de la resistencia a la insulina¹³¹ (NE 2++).

En pacientes obesos con síndrome metabólico el tratamiento con etanercept mejora la glucemia en ayunas comparado con placebo¹³² (NE 1-). En la ficha técnica de etanercept se advierte del riesgo de hipoglucemias, por lo que algunos pacientes diabéticos pueden necesitar una reducción de la dosis de hipoglucemiantes⁹⁷. La hiperglucemia es un efecto secundario común de adalimumab según su ficha técnica⁹⁸, aunque es infrecuente que esta circunstancia condicione su empleo en la práctica clínica.

Aunque los estudios son escasos, probablemente los anti-TNF no tienen influencia sobre el metabolismo lipídico¹³¹ (NE 2+). En la ficha técnica de adalimumab el incremento de lípidos figura como una reacción adversa muy frecuente, si bien no hace mención a diferencias significativas con el grupo placebo⁹⁸.

En algunos estudios se ha encontrado una asociación significativa entre HTA y psoriasis, siendo el riesgo de HTA mayor cuando la psoriasis es más grave³. La HTA es una reacción adversa frecuente con adalimumab según su ficha técnica⁹⁸.

La mayor evidencia de la influencia positiva de un tratamiento biológico sobre marcadores de riesgo cardiovascular se ha obtenido con etanercept. Se ha demostrado que disminuye los niveles de PCR y algunos otros biomarcadores de riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica^{119,120} (NE 1+). Sin embargo, la relevancia clínica de estos cambios se desconoce.

Resultados del consenso

En la situación planteada en el caso clínico, es decir, un paciente con psoriasis grave, diabético e hipertenso, con HGNA y dislipidemia los panelistas consideraron que tanto etanercept como ustekinumab eran las mejores opciones. Sin embargo, en el contexto de un paciente con psoriasis grave y antecedentes de evento cardiovascular mayor (infarto de miocardio o accidente vascular cerebral) la mejor opción por consenso fue para los anti-TNF y no para los antagonistas de la IL 12/23, donde se incluye ustekinumab (mediana de 7, IIC 5-9).

En un paciente con historia de aterosclerosis, antecedentes de claudicación intermitente y psoriasis grave, sin posibilidades de acudir a la fototerapia, las mejores alternativas de tratamiento fueron etanercept y metotrexato. Adalimumab y ustekinumab estuvieron cerca de alcanzar el consenso, con unas medianas de 7, IIC 5-8 en ambos casos (tabla 5).

Mujer en edad fértil con psoriasis grave que requiere tratamiento con biológicos y desea quedarse embarazada y mujer en tratamiento con anti-TNF que se queda embarazada. Se plantea cuál es el manejo más adecuado en la mujer en edad fértil y en la mujer embarazada con psoriasis grave.

El tratamiento de la psoriasis en la mujer en edad fértil con deseo gestacional y en la mujer embarazada supone un auténtico reto por la necesidad de realizar una contracepción fiable con algunos tratamientos, por la posible relación directa entre psoriasis y nacimientos de bebés de bajo peso y prematuros¹³³, y porque pueden darse complicaciones en el embarazo por la relación entre psoriasis y diversas enfermedades como obesidad, HTA, depresión, alcoholismo o tabaquismo¹³⁴.

La evolución de la psoriasis durante el embarazo es muy desigual¹³⁵: un 50% de las pacientes mejora de su psoriasis, un 25% no experimenta cambios y otro 25% experimenta un empeoramiento de la enfermedad.

Entre los tratamientos tópicos los corticosteroides y los derivados de la vitamina D (calcipotriol) podrían usarse; el uso de tacrolimus también se podría considerar, mientras que tazaroteno estaría contraindicado¹³⁶. Entre las opciones de tratamiento sistémico se podría considerar la fototerapia (ultravioleta B [UVB] o ultravioleta B de banda estrecha [UVB-BE]), mientras que metotrexato y acitretina estarían contraindicados. La ciclosporina entra en la categoría C de la FDA (en la experimentación animal ha mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no existen estudios adecuados en la mujer embarazada), aunque un gran número de comunicaciones sugiere que es relativamente seguro en el embarazo¹³⁷.

Los tratamientos biológicos usados en psoriasis entran dentro de la categoría B: estudios en animales no han demostrado capacidad teratogénica, pero no hay estudios en mujeres embarazadas. Se ha sugerido que durante el primer y el segundo trimestre del embarazo es poco probable que atraviesen la placenta humana y, por lo tanto, se considera que no representan un riesgo para el embrión o el feto durante los 2 primeros trimestres del embarazo¹³⁸.

Uno de los condicionantes en la elección de la terapia biológica en una paciente en edad fértil puede ser la vida media del fármaco. El biológico de vida media más corta es etanercept con 3 días⁹⁷ frente a 10 días de infiximab⁹⁶, los 15 días de adalimumab⁹⁸ y las 3 semanas de ustekinumab⁷². Se recomiendan medidas anticonceptivas durante el tratamiento y hasta 3 semanas después de la suspensión de etanercept⁹⁷, 15 semanas tras la suspensión de ustekinumab⁷², 5 meses tras la suspensión de adalimumab⁹⁸ y 6 meses tras la suspensión de infiximab⁹⁶.

Resultados del consenso

Respecto a las mujeres en edad fértil, el panel consideró que en el caso de una paciente joven con psoriasis muy grave desde la infancia, que requiere tratamiento continuo y presenta intolerancia o falta de respuesta a ciclosporina y fototerapia, que desea quedarse embarazada y asume los riesgos que ello conlleva en la evolución de su enfermedad, la alternativa terapéutica más razonable es etanercept, ya que su corta vida media facilitaría su discontinuación.

En el caso de una paciente joven con psoriasis grave en tratamiento con un fármaco anti-TNF en la que se diagnostica un embarazo durante el mismo, el panel consideró en primera ronda que la mejor opción sería evaluar el caso de forma individual y, en el supuesto de continuar el tratamiento biológico, recomendar un seguimiento personalizado

Tabla 5 Escenario 5. Otras situaciones especiales

	Mediana (IIC)	Grado de acuerdo	Resultado
<i>La mejor opción en terapia biológica en un paciente con psoriasis grave, diabético e hipertenso, y/o con hígado graso (incremento leve de transaminasas y GGT) y/o dislipidemia (incremento de triglicéridos, colesterol total con elevación de LDL y descenso de HDL) es:</i>			
44. Etanercept	8 (8-9)	83%	Acuerdo en 1. ^a ronda
45. Adalimumab	6 (4-7)	43,5%	No consenso
46. Infliximab	5 (3-7)	48%	No consenso
47. Ustekinumab	7 (7-9)	78%	Acuerdo en 1. ^a ronda
<i>En el contexto de un paciente con psoriasis grave y antecedentes de evento cardiovascular mayor (infarto de miocardio o accidente vascular cerebral) la mejor opción para la terapia biológica son:</i>			
48. Los anti-TNF	8 (7-9)	83%	Acuerdo en 1. ^a ronda
49. Los antagonistas de la IL 12/23	5 (5-8)	43,5%	No consenso
<i>El mejor fármaco biológico en el contexto de un paciente con psoriasis grave y antecedentes de evento cardiovascular mayor (infarto de miocardio o accidente vascular cerebral) es:</i>			
50. Etanercept	8 (6-9)	74%	Acuerdo en 2. ^a ronda
51. Adalimumab	5 (5-7)	43,5%	No consenso
52. Infliximab	5 (3-7)	35%	No consenso
53. Ustekinumab	7 (5-9)	52%	No consenso
<i>En un paciente con historia de aterosclerosis, antecedentes de claudicación intermitente y psoriasis grave, sin posibilidades de acudir a la fototerapia, la mejor alternativa es:</i>			
54. Metotrexato	7 (5-8)	69,5%	Acuerdo en 1. ^a ronda
55. Etanercept	8 (7-9)	78%	Acuerdo en 1. ^a ronda
56. Adalimumab	7 (5-8)	56,5%	No consenso
57. Infliximab	5 (4-7)	48%	No consenso
58. Ustekinumab	7 (5-8)	61%	No consenso
<i>En la situación de una paciente joven con psoriasis muy grave desde la infancia que requiere tratamiento continuo e intolerancia o falta de respuesta a ciclosporina y fototerapia, que desea quedarse embarazada y asume los riesgos de ello, la alternativa terapéutica más razonable es:</i>			
59. Etanercept	8 (7-9)	87%	Acuerdo en 1. ^a ronda
60. Adalimumab	5 (2-7)	26%	No consenso
61. Infliximab	3 (1-7)	52%	No consenso
62. Ustekinumab	3 (1-5)	56,5%	No consenso
<i>En una paciente joven con psoriasis grave en tratamiento con un fármaco anti-TNF alfa en la que se diagnostica un embarazo durante el mismo la mejor opción es:</i>			
63. Recomendar un aborto inducido	2 (1-3)	78%	Consenso en el desacuerdo en 1. ^a ronda
64. Suspender la terapia biológica y recomendar tratamiento con ciclosporina A	7 (4-8)	69,5%	Acuerdo en 2. ^a ronda
65. Suspender el tratamiento biológico y seguir solo tratamiento tópico y medidas generales	8 (3-9)	65%	No consenso
66. Evaluar el caso de forma individual y, en el caso de continuar el tratamiento biológico, recomendar un seguimiento personalizado por parte de obstetricia	9 (8-9)	82,5%	Acuerdo en 1. ^a ronda

IIC: intervalo intercuartílico.

por parte de obstetricia. Otra opción que alcanzó el acuerdo en segunda ronda fue suspender la terapia biológica y recomendar tratamiento con ciclosporina A. También hubo acuerdo en no recomendar el aborto inducido en estos casos.

Discusión

La evaluación de la opinión de los expertos en los escenarios planteados (optimización de costes, artropatía psoriásica,

fracasos primario y secundario, pacientes ancianos, comorbilidades y embarazo) refleja cómo la experiencia clínica puede constituir un elemento de valor en la toma de decisiones en la clínica diaria.

La terapia intermitente podría ser una alternativa en la optimización de recursos en una estrategia terapéutica con un alto impacto económico como es la terapia biológica¹². En el caso del tratamiento intermitente fue etanercept el fármaco considerado idóneo a partir de la evidencia clínica disponible para esta opción, tal vez por la mayor

experiencia en adultos¹⁸⁻²² y niños²³, aunque adalimumab^{26,27} y ustekinumab³⁰ también podrían ser, aun a falta de mayor evidencia científica, una opción válida. La mayor incidencia de efectos adversos para infliximab en este supuesto²⁸ podría haber pesado a la hora de considerar de forma consensuada esta opción como inadecuada en el tratamiento intermitente.

A pesar de que la evidencia con respecto a la disminución de dosis que aparece en la ficha técnica es muy limitada³¹, y de que no están bien establecidas las contraprestaciones en seguridad y eficacia, estas opciones se reconocieron como válidas por la mayoría de los expertos consultados. Aunque se detectaron algunas diferencias en la priorización, tanto etanercept, adalimumab como ustekinumab se consideraron buenas alternativas. No fue el caso de infliximab, quizás relacionado por su perfil inmunogénico que puede verse favorecido por niveles infraterapéuticos³¹. También las combinaciones terapéuticas se consideran una alternativa válida en la optimización de costes, como se contempla en algunas guías². Los 3 fármacos anti-TNF se evaluaron por el panel de expertos como una opción plausible, con variaciones presumiblemente relacionadas con la evidencia disponible y la experiencia personal de los expertos. Y también es probable que la escasa experiencia publicada al respecto para ustekinumab pesase a la hora de considerar esta opción como menos recomendable^{53,54}. Debe tenerse en cuenta que aunque los discursos del Delphi consideraron que la estrategia intermitente o la minoración podría ser una acción adecuada en la reducción de costes en un escenario económico complicado, no existe evidencia firme de que sea así, con lo que estas opiniones deben ponderarse con prudencia. Tampoco se consideró el coste asociado a las combinaciones terapéuticas o los posibles efectos secundarios. En cualquier caso, refleja una inquietud clínica que valdría la pena desarrollar con un estudio prospectivo.

La trascendencia de la artropatía psoriásica y su peso en la toma de decisiones parece bien integrada, según los datos recogidos, en la rutina del dermatólogo experto en psoriasis. En esta línea van la afirmación consensuada de incluir su detección en la anamnesis habitual y el trabajo conjunto con el reumatólogo. A pesar de la aprobación reciente de ustekinumab como alternativa en las formas articulares de la enfermedad⁶⁷, los dermatólogos consultados prefieren en el momento actual los anti-TNF como alternativa de primera elección en estos pacientes.

A pesar de la falta de estandarización en el momento actual, los expertos consideraron adecuada la incorporación de la determinación de los niveles de fármaco y de ADA en el manejo habitual y la toma de decisiones en terapia biológica, en particular en el caso de fracaso secundario, circunstancia que hace prever su empleo generalizado en cuanto la disponibilidad técnica lo haga posible. Las opiniones reflejadas indican a etanercept como fármaco menos inmunogénico^{83,86,87} y, por el contrario, infliximab como terapia biológica con mayor capacidad de desarrollo de anticuerpos antifármaco^{83,87}.

Si bien la opinión coincidente de los miembros del panel fue la de considerar que las perspectivas y objetivos de la terapia biológica en pacientes por encima de los 65 años no debía diferir de la esperada y buscada en los pacientes de edad inferior, hubo también consenso a la hora de priorizar la seguridad y de considerar oportunas las

estrategias de tratamiento intermitente y disminución de dosis con respecto a la ficha técnica. Tanto ustekinumab como etanercept —este último presumiblemente debido a su vida media corta y su buen perfil de seguridad— se consideraron las mejores alternativas en este escenario.

La introducción de la terapia biológica representa, en su conjunto, una ventaja con respecto a la terapia clásica con respecto a la interacción de las comorbilidades que forman parte del síndrome metabólico que a menudo acompaña a la psoriasis¹³¹. En el caso de la morbilidad cardiovascular, los potenciales beneficios antiinflamatorios en la aterosclerosis y claudicación intermitente^{119,120} se reflejan en la elección de la terapia biológica (etanercept, seguido de ustekinumab y adalimumab) junto a metotrexato en este escenario. Sin embargo, los resultados de los metaanálisis publicados al respecto^{105,111} condicionan probablemente la predilección de los expertos por los fármacos anti-TNF por delante de ustekinumab ante el antecedente de un infarto de miocardio.

Con un creciente número de pacientes en tratamiento biológico, el escenario que contempla el impacto de la gestación en la terapia biológica debe ser previsto cada vez más como una opción plausible. La contraindicación explícita en la ficha técnica al uso de biológicos en este contexto^{72,96-98} y la escasez de bibliografía disponible podrían estar detrás de la respuesta del panel y la recomendación en cuanto al empleo de fototerapia o ciclosporina. En el supuesto de que sea imprescindible el empleo de un fármaco biológico, la posibilidad de empleo de una opción de vida media corta como etanercept⁹⁷ podría aportar ventajas en el supuesto de diagnóstico de embarazo durante el tratamiento.

Las limitaciones del presente trabajo son las propias del consenso Delphi, entre las que destaca la dificultad para aclarar o matizar las opiniones individuales de los miembros del panel. La posible influencia de los dermatólogos del comité científico que contribuyeron a desarrollar la revisión de la literatura en las votaciones fue limitada al no participar en la votación Delphi. Las opiniones desarrolladas y aportadas por el panel de expertos, aunque notables en número y por la calidad y representatividad de sus integrantes, no necesariamente reflejan la opinión mayoritaria de los dermatólogos de todo el territorio.

El documento desarrollado representa una propuesta destinada a mejorar el conocimiento con respecto al empleo de la terapia biológica en los escenarios propuestos, aunados por un interés clínico y por la ausencia en muchos aspectos de evidencia firme. En este punto la opinión estructurada de los expertos puede considerarse un elemento más en la búsqueda de la estandarización y la excelencia en el manejo de los pacientes.

Financiación

Este consenso Delphi fue patrocinado por Laboratorios Pfizer, que financió el soporte *on line* del cuestionario y las reuniones presenciales y telefónicas. Los empleados de laboratorios Pfizer no participaron en ninguna de las discusiones del panel de expertos ni en la redacción del texto.

Conflicto de intereses

Los siguientes autores declaran haber recibido ayudas y pagos relacionados con la investigación, por el asesoramiento como experto, por la participación en ensayos clínicos y/o por impartir conferencias de las siguientes compañías: Abbvie (José Manuel Carrascosa Carrillo, Isabel Belinchón, Pablo de la Cueva Dobao, Rosa Izu Belloso, Jesús Luelmo Aguilar y Ricardo Ruiz-Villaverde), Almirall (Isabel Belinchón y Pablo de la Cueva Dobao), Celgene (José Manuel Carrascosa Carrillo), Janssen-Cilag (José Manuel Carrascosa Carrillo, Isabel Belinchón, Pablo de la Cueva Dobao, Rosa Izu Belloso, Jesús Luelmo Aguilar y Ricardo Ruiz-Villaverde), Leo Pharma (Isabel Belinchón y Pablo de la Cueva Dobao), Lilly (José Manuel Carrascosa Carrillo y Pablo de la Cueva Dobao), MEDA (Pablo de la Cueva Dobao), MSD (José Manuel Carrascosa Carrillo, Isabel Belinchón, Pablo de la Cueva Dobao, Jesús Luelmo Aguilar y Ricardo Ruiz-Villaverde), Novartis (José Manuel Carrascosa Carrillo, Isabel Belinchón, Pablo de la Cueva Dobao, Rosa Izu Belloso y Jesús Luelmo Aguilar) y Pfizer (José Manuel Carrascosa Carrillo, Isabel Belinchón, Pablo de la Cueva Dobao, Rosa Izu Belloso, Jesús Luelmo Aguilar y Ricardo Ruiz-Villaverde).

Todos los autores del manuscrito consideran que han actuado con total independencia en su elaboración.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Agradecimientos

Los autores quieren hacer una mención especial y mostrar su agradecimiento a los panelistas que participaron en la votación según la metodología Delphi, todos ellos dermatólogos, para realizar el presente documento: Mariano Ara Martín, Susana Armesto Alonso, Xavier Bordas Orpinell, Gregorio Carretero Hernández, Carlos de la Torre Fraga, Emilia Fernández López, Marta Ferrán Farres, Manuel Galán Gutierrez, Carmen García Donoso, Francisco Guimera Martín-Neda, Enrique Jiménez Carpio, Rafael Jiménez Puya, Enrique Jorquera Barquero, Leandro Martínez Pilar, Jaime Notario Rosa, Raquel Rivera Díaz, Cristina Rubio Flores, Jose Carlos Ruiz Carrascosa, Diana Patricia Ruiz Genao, Jose Luis Sanchez Carazo, M Caridad Soria Martínez, David Vidal Sarro e J Ignacio Yanguas Bayona. Así mismo, los autores agradecen el soporte editorial en la redacción de este artículo a Nature Publishing Group Iberoamérica y a los Dres. Marta Díaz y Pablo Rivas.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.ad.2014.11.005](https://doi.org/10.1016/j.ad.2014.11.005).

Bibliografía

- Huerta C, Rivero E, Rodríguez LAG. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol.* 2007;143:1559–65.
- Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I, et al. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: On efficacy and choice of treatment. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:694–709.
- Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. Working Group on Psoriasis-associated comorbidities. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103 Suppl 1:1–64.
- Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:1387–404.
- Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler DA, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009;161:987–1019.
- Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis. June 2009 [Internet] [citado 29 de noviembre de 2013]. Disponible en: <http://www.dermatology.ca/wp-content/uploads/2012/01/cdnpsoriasisguidelines.pdf>
- 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.
- Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. American Academy of Dermatology Work Group. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:137–74.
- Pathirana D, Nast A, Ormerod AD, Reyntan N, Saiag P, Smith CH, et al. On the development of the European S3 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: Structure and challenges. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1458–67.
- Nast A, Boehncke W-H, Mrowietz U, Ockenfels H-M, Philipp S, Reich K, et al. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol.* 2012;10 Suppl 2:S1–95.
- Ohtsuki M, Terui T, Ozawa A, Morita A, Sano S, Takahashi H, et al. Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2013 version). *J Dermatol.* 2013;40:683–95.
- Mrowietz U, de Jong EMGJ, Kragballe K, Langley R, Nast A, Puig L, et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:438–53.
- Kupetsky EA, Mathers AR, Ferris LK. Anti-cytokine therapy in the treatment of psoriasis. *Cytokine.* 2013;61:704–12.
- SIGN 50: A guideline developer's handbook [Internet] [citado 24 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>

15. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual | RAND [Internet] [citado 16 Ene 2013]. Disponible en: http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html
16. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ*. 1995;311:376–80.
17. Carrascosa JM, Notario J. Drug survival in biologic therapy. Do we know what it means? Can we calculate it? *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:729–33.
18. Barrera MV, Habicheyn S, Mendiola MV, Herrera Ceballos E. Etanercept in the treatment and retreatment of psoriasis in daily clinical practice. *Eur J Dermatol*. 2008;18:683–7.
19. Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, Elewski BE, Wang A, Jahreis A, et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatol Treat*. 2006;17:9–17.
20. Moore A, Gordon KB, Kang S, Gottlieb A, Freundlich B, Xia HA, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:598–603.
21. Ortonne JP, Taïeb A, Ormerod AD, Robertson D, Foehl J, Pedersen R, et al. Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept. *Br J Dermatol*. 2009;161:1190–5.
22. Arcese A, Aste N, Bettacchi A, Camplone G, Cantoresi F, Caproni M, et al. Treating psoriasis with etanercept in Italian clinical practice: Prescribing practices and duration of remission following discontinuation. *Clin Drug Investig*. 2010;30:507–16.
23. Siegfried EC, Eichenfield LF, Paller AS, Pariser D, Creamer K, Kricorian G. Intermittent etanercept therapy in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:769–74.
24. Griffiths CEM, Luger TA, Brault Y, Germain JM, Mallbris L. Retreatment in patients with psoriasis achieving response with etanercept after relapse due to treatment interruption: Results from the CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014. doi: 10.1111/jdv.12585. [Epub ahead of print].
25. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:106–15.
26. Papp K, Crowley J, Ortonne J-P, Leu J, Okun M, Gupta SR, et al. Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy. *Br J Dermatol*. 2011;164:434–41.
27. Papp K, Menter A, Poulin Y, Gu Y, Sasso EH. Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: Subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:634–42.
28. Reich K, Wozel G, Zheng H, van Hoogstraten HJF, Flint L, Barker J. Efficacy and safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of a randomized, long-term extension trial (RESTORE2). *Br J Dermatol*. 2013;168:1325–34.
29. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:31, e1–15.
30. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371:1665–74.
31. Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: A systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One*. 2012;7:e33486.
32. Van de Kerkhof PCM, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol*. 2008;159:1177–85.
33. Strohal R, Puig L, Chouela E, Tsai T-F, Melin J, Freundlich B, et al. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *J Dermatol Treat*. 2013;24:169–78.
34. Na Ji, Kim JH, Park KC, Youn SW. Low-dose etanercept therapy in moderate to severe psoriasis in Korean. *J Dermatol*. 2008;35:484–90.
35. Gisondi P, del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: A 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol*. 2008;158:1345–9.
36. De Simone C, D'Agostino M, Capizzi R, Capponi A, Venier A, Caldarola G. Combined treatment with etanercept 50 mg once weekly and narrow-band ultraviolet B phototherapy in chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2011;21:568–72.
37. Goedkoop AY, Kraan MC, Picavet DI, de Rie MA, Teunissen MBM, Bos JD, et al. Deactivation of endothelium and reduction in angiogenesis in psoriatic skin and synovium by low dose infliximab therapy in combination with stable methotrexate therapy: A prospective single-centre study. *Arthritis Res Ther*. 2004;6:R326–34.
38. Zachariae C, Mørk N-J, Reunala T, Lorentzen H, Falk E, Karvonen S-L, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol*. 2008;88:495–501.
39. Driessen RJB, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159:460–3.
40. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, Papp KA, Klekotka P, Creamer K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012;167:649–57.
41. Park KK, Wu JJ, Koo J. A randomized, «head-to-head» pilot study comparing the effects of etanercept monotherapy vs etanercept and narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy in obese psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:899–906.
42. Kircik L, Bagel J, Korman N, Menter A, Elmets CA, Koo J, et al. Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): Efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:245–53.
43. Wolf P, Hofer A, Legat FJ, Bretterklieber A, Weger W, Salmhofer W, et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B accelerates and improves the clearance of psoriatic lesions in patients treated with etanercept. *Br J Dermatol*. 2009;160:186–9.
44. Lynde CW, Gupta AK, Guenther L, Poulin Y, Levesque A, Bissonnette R. A randomized study comparing the combination of nbUVB and etanercept to etanercept monotherapy in patients with psoriasis who do not exhibit an excellent response after 12 weeks of etanercept. *J Dermatol Treat*. 2012;23:261–7.
45. Gambichler T, Tigges C, Scola N, Weber J, Skrygan M, Bechara FG, et al. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *Br J Dermatol*. 2011;164:1383–6.

46. Smith ECA, Riddle C, Menter MA, Lebwohl M. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol.* 2008;47:514-8.
47. Lee EJ, Shin MK, Kim NI. A clinical trial of combination therapy with etanercept and low dose cyclosporine for the treatment of refractory psoriasis. *Ann Dermatol.* 2010;22:138-42.
48. Van den Reek JMPA, van Lümig PPM, Kievit W, Zweegers J, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB, et al. Effectiveness of adalimumab dose escalation, combination therapy of adalimumab with methotrexate, or both in patients with psoriasis in daily practice. *J Dermatol Treat.* 2013;24:361-8.
49. Bagel J. Adalimumab plus narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2011;10:366-71.
50. Philipp S, Wilsmann-Theis D, Weyergraf A, Rotterdam S, Frambach Y, Gerdes S, et al. Combination of adalimumab with traditional systemic antipsoriatic drugs-a report of 39 cases. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol.* 2012;10:821-37.
51. Dalaker M, Bonesrønning JH. Long-term maintenance treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with infliximab in combination with methotrexate or azathioprine in a retrospective cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:277-82.
52. Mehren CR, Gniadecki R. Dose-creep of infliximab during psoriasis treatment: An observational study. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:355-7.
53. Wolf P, Weger W, Legat FJ, Posch-Fabian T, Gruber-Wackernagel A, Inzinger M, et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: A randomized intraindividual trial. *Br J Dermatol.* 2012;166:147-53.
54. Heinecke GM, Luber AJ, Levitt JO, Lebwohl MG. Combination use of ustekinumab with other systemic therapies: A retrospective study in a tertiary referral center. *J Drugs Dermatol.* 2013;12:1098-102.
55. Christophers E, Barker JNWN, Griffiths CEM, Daudén E, Milligan G, Molta C, et al. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:548-54.
56. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaçi D, Behrens F, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:729-35.
57. Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:736-40.
58. Puig L, de la Cueva P, Linares M, Suarez J, Velasco M, Vidal D, et al. Expert report on psoriasis: Spanish dermatologists' opinions on the use of biologic agents to manage moderate to severe psoriasis in adults. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:400-8.
59. Fernández Sueiro JL, Juanola Roura X, Cañete Crespillo JD, Torre Alonso JC, García de Vicuña R, Queiro Silva R, et al. [Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in psoriatic arthritis]. *Reumatol Clin.* 2011;7:179-88.
60. Cañete JD, Daudén E, Queiro R, Aguilar MD, Sánchez-Carazo JL, Carrascosa JM, et al. Recommendations for the coordinated management of psoriatic arthritis by rheumatologists and dermatologists: A Delphi study. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:216-32.
61. Velez NF, Wei-Passanese EX, Husni ME, Mody EA, Qureshi AA. Management of psoriasis and psoriatic arthritis in a combined dermatology and rheumatology clinic. *Arch Dermatol Res.* 2012;304:7-13.
62. Burden AD, Hilton Boon M, Leman J, Wilson H, Richmond R, Ormerod AD, et al. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults: Summary of SIGN guidance. *BMJ.* 2010;341:c5623.
63. Coates LC, Tillett W, Chandler D, Helliwell PS, Korendowych E, Kyle S, et al. The 2012 BSR and BHPH guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. *Rheumatol Oxf Engl.* 2013;52:1754-7.
64. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:4-12.
65. Mease PJ. Psoriatic arthritis: Update on pathophysiology, assessment and management. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl 1:i77-84.
66. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol.* 2006;33:712-21.
67. Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Keenan G, Zhou B, et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: Findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol.* 2008;35:869-76.
68. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EHS, Sharp JT, Ory PA, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: Forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56:476-88.
69. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:702-9.
70. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382:780-9.
71. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Li S, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1000-6.
72. European Medicines Agency - Find medicine - Stelara [Internet] [citado 3 Dic 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000958/human.med_001065.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
73. Psoriatic arthritis (active) - ustekinumab [ID607] [Internet] [citado 15 Abr 2014]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TAG/344>
74. Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, et al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2011;15:i-xxi, 1-329.
75. Sterry W, Ortonne J-P, Kirkham B, Brocq O, Robertson D, Pederesen RD, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ.* 2010;340:c147.
76. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: Results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:1227-36.
77. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of

- psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1150–7.
78. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen Y-K, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: Randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009;373:633–40.
 79. Kavanaugh A, Mease P. Treatment of psoriatic arthritis with tumor necrosis factor inhibitors: Longer-term outcomes including enthesitis and dactylitis with golimumab treatment in the Longterm Extension of a Randomized, Placebo-controlled Study (GO-REVEAL). *J Rheumatol Suppl.* 2012;89:90–3.
 80. Gladman DD, Sampalis JS, Illouz O, Guérette B, ACCLAIM Study Investigators. Responses to adalimumab in patients with active psoriatic arthritis who have not adequately responded to prior therapy: Effectiveness and safety results from an open-label study. *J Rheumatol.* 2010;37:1898–906.
 81. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EHS, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3279–89.
 82. Leman J, Burden AD. Sequential use of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167 Suppl 3:12–20.
 83. De Simone C, Amerio P, Amoruso G, Bardazzi F, Campanati A, Conti A, et al. Immunogenicity of anti-TNF α therapy in psoriasis: a clinical issue? *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13:1673–82.
 84. Psoriasis. The assessment and management of psoriasis. NICE guidelines [CG153]. [Internet] [citado 27 Nov 2013]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG153/Guidance>
 85. Carrascosa JM. Immunogenicity in biologic therapy: Implications for dermatology. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:471–9.
 86. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term safety and efficacy of 50mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2007;143:719–26.
 87. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Anti-drug antibodies in psoriasis: A systematic review. *Br J Dermatol.* 2014;170:261–73.
 88. Leonardi C, Strober B, Gottlieb AB, Elewski BE, Ortonne J-P, van de Kerkhof P, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with psoriasis: An open-label study. *J Drugs Dermatol.* 2010;9:928–37.
 89. Menting SP, van Lümig PPM, de Vries A-CQ, van den Reek JMPA, van der Kleij D, de Jong EMGJ, et al. Extent and consequences of antibody formation against adalimumab in patients with psoriasis: One-year follow-up. *JAMA Dermatol.* 2014;150:130–6.
 90. Van Kuijk AW, de Groot M, Stapel SO, Dijkmans BAC, Wolbink GJ, Tak PP. Relationship between the clinical response to adalimumab treatment and serum levels of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:624–5.
 91. Takahashi H, Tsuji H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Plasma trough levels of adalimumab and infliximab in terms of clinical efficacy during the treatment of psoriasis. *J Dermatol.* 2013;40:39–42.
 92. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008;371:1675–84.
 93. Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1947–55.
 94. Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, van Schaardenburg D, Stapel SO, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:284–8.
 95. Busquets N, Carmona L, Suris X. [Systematic review: Safety and efficacy of anti-TNF in elderly patients]. *Reumatol Clin.* 2011;7:104–12.
 96. European Medicines Agency - Find medicine - Remicade [Internet] [citado 3 Dic 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
 97. European Medicines Agency - Find medicine - Enbrel [Internet] [citado 2 Dic 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
 98. European Medicines Agency - Find medicine - Humira [Internet]. [citado 2 Dic 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
 99. Militello G, Xia A, Stevens SR, Van Voorhees AS. Etanercept for the treatment of psoriasis in the elderly. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:517–9.
 100. Ruiz-Villaverde R, Sanchez-Cano D, Abalos-Medina GM. Retrospective study of etanercept use in elderly people with psoriasis. *Rev Esp Geriatria Gerontol.* 2010;45:56–7.
 101. Esposito M, Giunta A, Mazzotta A, Zangrilli A, Babino G, Bavetta M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous anti-tumor necrosis factor-alpha agents, etanercept and adalimumab, in elderly patients affected by psoriasis and psoriatic arthritis: An observational long-term study. *Dermatol Basel Switz.* 2012;225:312–9.
 102. Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, Gu Y, Goldblum OM. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:448–56.
 103. Massara A, Govoni M, Trotta F. High incidence of serious adverse events among elderly rheumatoid patients receiving monoclonal antibodies anti-TNF α . *Ann Rheum Dis.* 66 (Suppl II):181. Disponible en: http://www.abstracts2view.com/eular/view.php?nu=EULAR07L1_2007THU0184
 104. Strober BE, Clay Cather J, Cohen D, Crowley JJ, Gordon KB, Gottlieb AB, et al. A Delphi consensus approach to challenging case scenarios in moderate-to-severe psoriasis: Part 1. *Dermatol Ther.* 2012;2:1.
 105. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GBE. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:1014–24.
 106. Wu JJ, Poon K-YT, Bechuk JD. Association between the type and length of tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2013;12:899–903.
 107. Wu JJ, Poon K-YT, Channual JC, Shen AY-J. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148:1244–50.
 108. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Lindhardsen J, Kristensen SL, Iversen L, et al. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: A Danish real-world cohort study. *J Intern Med.* 2013;273:197–204.
 109. Tam L-S, Li EK, Shang Q, Tomlinson B, Li M, Leung Y-Y, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: A 2-year pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:705–6.
 110. Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Effect of 1-year anti-TNF- α therapy on aortic

- stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: A controlled study. *Am J Hypertens*. 2012;25:644–50.
111. Tzellos T, Kyrgidis A, Zouboulis CC. Re-evaluation of the risk for major adverse cardiovascular events in patients treated with anti-IL-12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:622–7.
 112. Reich K, Langley RG, Lebwohl M, Szapary P, Guzzo C, Yeilding N, et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: Results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *Br J Dermatol*. 2011;164:862–72.
 113. Papp KA, Griffiths CEM, Gordon K, Lebwohl M, Szapary PO, Wasfi Y, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: Final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2013;168:844–54.
 114. Esposito M, Mazzotta A, Saraceno R, Schipani C, Chimenti S. Influence and variation of the body mass index in patients treated with etanercept for plaque-type psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22:219–25.
 115. Saraceno R, Schipani C, Mazzotta A, Esposito M, di Renzo L, de Lorenzo A, et al. Effect of anti-tumor necrosis factor- α therapies on body mass index in patients with psoriasis. *Pharmacol Res Off J Ital Pharmacol Soc*. 2008;57:290–5.
 116. Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor- α therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: A retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:341–4.
 117. Florin V, Cottencin AC, Delaporte E, Staumont-Sallé D. Body weight increment in patients treated with infliximab for plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:e186–90.
 118. Gisondi P, Conti A, Galdo G, Piaserico S, de Simone C, Girolomoni G. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: A prospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2013;168:1124–7.
 119. Strober B, Teller C, Yamauchi P, Miller JL, Hooper M, Yang Y-C, et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*. 2008;159:322–30.
 120. Puig L, Strohal R, Husni ME, Tsai T-F, Noppakun N, Szumski A, et al. Cardiometabolic profile, clinical features, quality of life and treatment outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis and psoriatic arthritis. *J Dermatol Treat*. 2013 en prensa.
 121. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, Jimenez-Puya R, Moreno JC, Coll-Puigserver N, et al. Obesity and psoriasis: Inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:31–44.
 122. Duarte AA, Chehin FB. Moderate to severe psoriasis treated with infliximab - 53 patients: Patients profile, efficacy and adverse effects. *An Bras Dermatol*. 2011;86:257–63.
 123. Strober B, Gottlieb A, Leonardi C, Papp K. Levels of response of psoriasis patients with different baseline characteristics treated with etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:AB220. [Internet] [citado 2 de Dic 2013]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962205042714/pdf?md5=a3bccc515b1d45ee08f09618fbc1c239&pid=1-s2.0-S0190962205042714-main.pdf>
 124. De Groot M, Appelman M, Spuls PI, de Rie MA, Bos JD. Initial experience with routine administration of etanercept in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2006;155:808–14.
 125. Puig L. Obesity and psoriasis: Body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1007–11.
 126. Thaçi D, Ortonne J-P, Chimenti S, Ghislain P-D, Arenberger P, Kragballe K, et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: The BELIEVE study. *Br J Dermatol*. 2010;163:402–11.
 127. Saurat J-H, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne J-P, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008;158:558–66.
 128. Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P, Wang Y, Li S, Zhu Y, et al. Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:571–9.
 129. Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362:118–28.
 130. Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA*. 2011;305:2525–31.
 131. Channul J, Wu JJ, Dann FJ. Effects of tumor necrosis factor- α blockade on metabolic syndrome components in psoriasis and psoriatic arthritis and additional lessons learned from rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther*. 2009;22:61–73.
 132. Stanley TL, Zanni MV, Johnsen S, Rasheed S, Makimura H, Lee H, et al. TNF- α antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E146–50.
 133. Lima XT, Janakiraman V, Hughes MD, Kimball AB. The impact of psoriasis on pregnancy outcomes. *J Invest Dermatol*. 2012;132:85–91.
 134. Landau JL, Moody MN, Kazakevich N, Goldberg LH. Psoriasis and the pregnant woman: What are the key considerations? *Skin Ther Lett*. 2011;16:1–3.
 135. Babalola O, Strober BE. Management of psoriasis in pregnancy. *Dermatol Ther*. 2013;26:285–92.
 136. Bae Y-SC, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:459–77.
 137. Gerosa M, Meroni PL, Cimaz R. Safety considerations when prescribing immunosuppression medication to pregnant women. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:1–9.
 138. Simon PC, Vallano A. Anti-tumor necrosis factor- α medications and pregnancy. *Med Clin*. 2013;141:257–9.