

Trabajo Fin de Grado

Valoración de la respuesta a fármacos
biológicos en pacientes con psoriasis
moderada grave en una consulta
monográfica

Evaluation of the response to biological drugs in
patients with moderate severe psoriasis in a
monographic consultation

Autora

Laura Val Gil

Tutora

María Teresa Gracia Cazorro

Cotutora

Estrella Simal Gil

Facultad de Medicina

2018

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|--|----|
| Listado de abreviaturas | 1 |
| Resumen | 2 |
| Abstract | 3 |
| 1. Introducción | 4 |
| 1.1. Concepto y etiopatogenia de la psoriasis | 4 |
| 1.2. Formas clínicas de presentación de la psoriasis | 5 |
| 1.3. Escalas para la evaluación de la gravedad de la psoriasis | 8 |
| 1.4. Criterios de gravedad de la psoriasis según la AEDV | 10 |
| 1.5. Comorbilidades..... | 11 |
| 1.6. Abordaje terapéutico | 11 |
| 1.7. Protocolo previo al tratamiento biológico | 19 |
| 1.8. Efectos adversos de los fármacos biológicos | 20 |
| 1.9. Objetivos del estudio | 20 |
| 2. Material y métodos | 21 |
| 2.1. Tipo de estudio | 21 |
| 2.2. Población, ámbito y duración del estudio | 21 |
| 2.3. Criterios de inclusión y criterios de exclusión | 21 |
| 2.4. Recogida de datos y procesamiento informático | 22 |
| 2.5. Variables estudiadas | 22 |
| 2.6. Revisión bibliográfica | 23 |
| 3. Resultados | 24 |
| 4. Discusión | 39 |
| 5. Conclusiones | 45 |
| 6. Iconografía | 45 |
| 7. Referencias bibliográficas | 45 |
| Anexo 1 | 52 |

LISTADO DE ABREVIATURAS

- UV: Ultravioleta
- HLA: Human Leukocyte Antigen
- Cm: Centímetro
- PASI: Psoriasis Area Severity Index
- DLQI: Dermatology Life Quality Index
- BSA: Body Surface Area
- PGA: Physician's Global Assessment
- AEDV: Asociación Española de Dermatología y Venereología
- HTA: Hipertensión arterial
- PUVA: Psoralens plus ultraviolet light of the A wavelength.
- DNA: Deoxyribonucleic acid
- Mg: Miligramo
- Kg: Kilogramo
- TNF α : Tumour necrosis factor alpha
- IL: Interleucina
- IFN: Interferón
- TBC: Tuberculosis
- IgG: Inmunoglobulina G
- ANA: Anticuerpos Antinucleares
- Anti-DNA: Anticuerpos anti- DNA
- PPD: Derivado Proteico Purificado
- VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- VHB: Virus de la Hepatitis B
- VHC: Virus de la Hepatitis C
- PASI⁰: PASI inicial antes de comenzar terapia biológica
- PASI^F: PASI final tras el tratamiento
- SK: Sarcoma de Kaposi

RESUMEN

Introducción: La psoriasis es una enfermedad sistémica e inflamatoria de curso crónico y recidivante. Existen distintas modalidades de tratamiento según la gravedad: tópicos, fototerapia, fármacos sistémicos y biológicos.

Objetivo: La finalidad de este estudio es mostrar la experiencia de una consulta monográfica en el uso de terapia biológica para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, describiendo las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes, valorando la eficacia y seguridad de los distintos fármacos biológicos prescritos y evaluando la persistencia de los mismos.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio descriptivo, observacional, longitudinal y retrospectivo sobre la utilización de fármacos biológicos en la enfermedad. Se revisaron las historias clínicas de 40 pacientes con psoriasis moderada-grave en tratamiento con terapia biológica de la consulta monográfica del Centro de Especialidades Médicas Ramón y Cajal de Zaragoza. Se analizaron datos epidemiológicos (sexo, edad, antecedentes familiares, forma clínica de presentación), datos relacionados con el manejo terapéutico y tipo de respuesta al fármaco biológico.

Resultados: Se han estudiado un total de 40 pacientes, de los cuales el 60% fueron varones. La edad de presentación más frecuente fue entre los 11-20 años (40%). La forma clínica más observada fue la psoriasis en placas (95%). El rango de valores PASI⁰ previo a recibir terapia biológica más observado fue entre 10-14,9 puntos (57,5%) y el PASI^F entre 0-4,9 puntos (90%). El fármaco biológico más prescrito fue adalimumab (70%). Fallo primario sólo apareció en un paciente (2,5%), fallo secundario presentaron 21 pacientes (52,5%), buena respuesta al final del estudio presentaron 36 pacientes (90%) y efectos adversos, 9 pacientes (22,5%). La mayor persistencia la presentó etanercept.

Conclusiones: Los fármacos biológicos son una buena alternativa para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave que no ha respondido a otros tratamientos como fototerapia, metotrexato, ciclosporina o acitretina. Al ser fármacos inmunosupresores, hay que realizar un correcto despistaje para minimizar el riesgo de infecciones y detectar diversas enfermedades, como neoplasias, o efectos adversos que contraindiquen su uso. La adherencia al tratamiento puede ser un buen indicador del éxito del mismo, aunque deben tenerse en cuenta otros aspectos como la tasa de efectos adversos o la respuesta PASI.

Palabras clave: Psoriasis, Psoriasis Area Severity Index, terapia biológica, persistencia

ABSTRACT

Background: Psoriasis is a systemic and inflammatory disease of chronic and recurrent course. There are different forms of treatments according to severity: topics, phototherapy, systemic and biological drugs

Objective: The objective of this study is to show the experience of a monographic consultation in the use of biological therapy for the treatment of moderate-severe psoriasis, describing the clinical and epidemiological characteristics of the patients, assessing the efficacy and safety of different biological drugs and evaluating their persistence.

Material and methods: A descriptive, observational, longitudinal and retrospective study was carried out on the use of biological drugs in the disease. We reviewed the clinical histories of 40 patients with moderate-severe psoriasis in treatment with biological drugs of the monographic consultation of the Ramón y Cajal Medical Specialties Center in Zaragoza. We analyzed epidemiological data (sex, age, family history, presentation form), data about therapeutic management and type of response to the biological drug.

Results: A total of 40 patients were studied, 60% were male. The most frequent age of presentation was between 11-20 years (40%). Plaque psoriasis is the most common form of psoriasis (95%). The range of PASI⁰ prior to receiving biological therapy most observed was between 10-14,9 points (57,5%) and the range of PASI^F was between 0-4,9 points (90%). The most prescribed biologic drug was adalimumab (70%). The primary failure only appeared in a patient, secondary failure was presented in 21 patients (52,5%), good response at the end of the study had 36 patients (90%) and adverse effects presented 9 patients (22,5%). Etanercept had the highest drug persistence.

Conclusions: Biological drugs are a good alternative for the treatment of moderate-severe psoriasis than haven't responded to other treatments such as phototherapy, methotrexate, cyclosporine or acitretin. It's necessary to perform a correct screening to minimize the risk of infections and detect various diseases, such as neoplasms, or adverse effects that contraindicate their use. Adherence can be a good indicator of success, although other aspects should be taken into account, such as the rate of adverse effects or the PASI response.

Key words: Psoriasis, Psoriasis Area Severity Index, biologic therapy, persistence

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO Y ETIOPATOGENIA DE LA PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria cutánea de curso crónico y recidivante. Su etiología es desconocida. Cursa en forma de brotes de erupciones eritemato-descamativas con periodos de remisión clínica. Aunque las manifestaciones son predominantemente cutáneas se asocia a distintas comorbilidades, por lo que se considera una enfermedad sistémica ¹.

EPIDEMIOLOGÍA

La psoriasis afecta a unos 100 millones de personas en el mundo, la prevalencia en España varía entre el 1 y el 3% de la población, estando condicionada por la edad, la localización geográfica y la genética ². Esto queda reflejado en la menor prevalencia de la enfermedad en los países más cercanos al Ecuador en comparación con los más lejanos, por los efectos beneficiosos de la exposición a la radiación ultravioleta (UV) y su posterior mejoría clínica ³.

Puede aparecer a cualquier edad, sin embargo, tiene un pico de incidencia entre la segunda y la tercera década de la vida. Suele iniciarse antes en las mujeres que en los hombres y en los pacientes con antecedentes familiares (HLA-Cw6 se ha relacionado con la presencia de historia familiar de psoriasis y con el inicio de la enfermedad en edades tempranas y curso más grave) ⁴.

ETIOLOGÍA

Aunque es desconocida, existen factores genéticos que predisponen al desarrollo de la enfermedad y factores desencadenantes que intervienen en la primera manifestación y en las exacerbaciones.

La implicación de los factores genéticos queda demostrada por la agregación familiar y la asociación a determinados HLA. Hasta ahora se han identificado 16 *loci* potencialmente responsables ⁵. Siete de ellos son PSORS 1-7, siendo PSORS 1 el gen de mayor susceptibilidad a psoriasis ⁶.

En cuanto a los factores desencadenantes destacan las infecciones, los traumatismos (el fenómeno de Koebner en pacientes con psoriasis aparece en un 24-51% ⁶), el estrés emocional, algunos fármacos (como los betabloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos o los antimaláricos), el hábito alcohólico y tabáquico.

1.2. FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN DE LA PSORIASIS

La lesión elemental es una pápula o placa eritematosa cubierta de escamas nacaradas y bien delimitadas. Existen distintas formas clínicas caracterizadas por la morfología, localización y extensión de las lesiones:

La **psoriasis vulgar** o **en placas** (Figuras 1-3) es la forma más común, afecta aproximadamente al 85-90% de los pacientes ⁷. Se caracteriza por la presencia de placas localizadas principalmente en la superficie extensora de codos, rodillas, región lumbosacra y en el cuero cabelludo, pero puede afectar a cualquier área del cuerpo. En función de su tamaño se distinguen la psoriasis en placas grandes (> 3 cm y gruesas) y en placas pequeñas (< 3 cm y delgadas).



Figuras 1-3. Psoriasis en grandes placas.

La **psoriasis guttata** (Figuras 4-5) se caracteriza por múltiples pápulas de pequeño tamaño (<1 cm) en el tronco y extremidades, respetando la superficie palmo-plantar. Suele aparecer de forma brusca tras una infección de vías respiratorias superiores por *Streptococco b-hemolítico* en niños y adultos jóvenes. Puede remitir de forma espontánea o con tratamiento tópico, volverse crónica o evolucionar a psoriasis en placas ³.



Figuras 4-5. Psoriasis guttata tras infección de vías respiratorias altas.

La **psoriasis pustulosa** presenta dos variantes: la forma **generalizada** (de von Zumbusch) es de curso agudo y se caracteriza por la aparición de pústulas estériles de pequeño tamaño sobre una base eritematosa que pueden confluir y dar lugar a placas pustulosas (Figuras 6-7). Cursa con afectación sistémica: fiebre alta, fatiga y leucocitosis. También existen formas **localizadas** en los dedos de las manos (acrodermatitis continua de Hallopeau) o en palmas y plantas (palmoplantar) (Figuras 8-9)



Figuras 6-7. Psoriasis pustulosa generalizada grave.



Figuras 8-9. Psoriasis pustulosa palmo-plantar.

La **psoriasis eritrodérmica** es la forma más grave y menos frecuente (1%-2,25% de los pacientes). Se caracteriza por eritema difuso y descamación que afectan a más del 90% de la superficie corporal (Figuras 10-11). Puede aparecer como primera manifestación o como evolución de una psoriasis vulgar.

Requiere la hospitalización del paciente por la tendencia a desarrollar complicaciones hemodinámicas e hidroelectrolíticas y por su alta morbi-mortalidad ⁸.



Figuras 10-11. Psoriasis eritrodérmica.

La **psoriasis inversa o invertida** afecta a los pliegues, principalmente axilares, inguinales, submamaros e interglúteo. Son lesiones eritematosas, brillantes, con tendencia a la fisuración del pliegue, siendo frecuente la sobreinfección por *Cándida Albicans*. (Figuras 12-13)



Figuras 12-13. Psoriasis inversa.

La **psoriasis ungueal**: un 10-67% de pacientes presentan alteraciones ungueales ⁹. En función de la zona afectada aparecen distintas lesiones: lesiones por afectación de la matriz proximal (pits y onicodistrofia), lesiones por afectación de la matriz distal (uñas opacas, leuconiquia) y lesiones por afectación del lecho ungueal (onicolisis, manchas en aceite, hemorragias en astilla e hiperqueratosis subungueal) (Figuras 14-15)



Figuras 14-15. Psoriasis ungueal

La **psoriasis del cuero cabelludo** es muy frecuente, afecta a más del 50% de los pacientes con psoriasis (Figuras 16-17). En ocasiones es la única manifestación de la enfermedad, aunque puede coexistir con el resto de las formas clínicas. Puede dar lugar a alopecia, generalmente reversible.



Figuras 16-17. Psoriasis del cuero cabelludo

1.3. ESCALAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD

Para evaluar la gravedad e intensidad de la psoriasis existen distintas escalas: el Psoriasis Area Severity Index (PASI), el Dermatology Life Quality Index (DLQI), el Body Surface Area (BSA) y el Physician's Global Assessment (PGA)

Además de valorar la gravedad de la psoriasis, estas herramientas se utilizan para tomar decisiones terapéuticas, decidiendo el tipo de tratamiento y para evaluar la eficacia de este.

- PSORIASIS AREA SEVERITY INDEX (PASI)

Es la escala más empleada en la práctica clínica para valorar la gravedad y para tomar decisiones terapéuticas ¹⁰, ya que valora la eficacia del tratamiento calculándolo antes y después del mismo.

Se correlaciona muy bien con el grado de severidad de la psoriasis, pero presenta limitaciones en las formas clínicas localizadas como la psoriasis palmoplantar, facial o del cuero cabelludo.

Esta escala valora el eritema, la descamación y la infiltración de las lesiones por separado en cuatro zonas del cuerpo (cabeza, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores) y el área afecta en cada una de ellas.

Cada una de estas zonas representa un porcentaje: la cabeza, 10%; las extremidades superiores, 20%; el tronco, 30% y las extremidades inferiores, 40%.

En cada una se estima el porcentaje de piel afectada siendo **0** sin lesiones, **1** <10% del área implicada, **2** entre 10-29% del área implicada, **3** entre 30-49% del área implicada, **4** entre 50-69% del área implicada, **5** entre 70-89% del área implicada, **6** entre 90-100% del área implicada.

Además, en cada zona también se evalúa el eritema, la infiltración y la descamación en una escala del 0 al 4 (**0**: ninguno, **1**: leve, **2**: moderado, **3**: marcado, **4**: muy marcado). Esto se muestra en la tabla 1.

| PASI TOTAL = Cabeza + Brazos + Tronco + Piernas |
|--|
| Cabeza = 0'1 x [eritema (0-4) + escamas (0-4) + infiltración (0-4)] x extensión (0-6) |
| Brazos = 0'2 x [eritema (0-4) + escamas (0-4) + infiltración (0-4)] x extensión (0-6) |
| Tronco = 0'3 x [eritema (0-4) + escamas (0-4) + infiltración (0-4)] x extensión (0-6) |
| Piernas = 0'4 x [eritema (0-4) + escamas (0-4) + infiltración (0-4)] x extensión (0-6) |

Tabla 1. Fórmula de cálculo del PASI

La puntuación mínima del PASI es 0 y la máxima es 72. Se considera psoriasis moderada-grave con PASI > 10.

- **DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX (DLQI)**

Es una escala subjetiva que evalúa el impacto de la psoriasis en la calidad de vida de los pacientes. Es un cuestionario con 10 preguntas en las que se valoran: los síntomas y sensaciones, las actividades diarias, el ocio, el trabajo/estudio, las relaciones personales y el tratamiento.

El resultado mínimo es de 0 puntos y el máximo de 30. Cuanto más alta es la puntuación, mayor es el impacto sobre la calidad de vida por parte de la enfermedad. Se considera psoriasis grave cuando DLQI > 10.

- **BODY SURFACE AREA (BSA)**

Calcula el porcentaje de superficie corporal afecta usando la palma de la mano del paciente como equivalente al 1% de la superficie corporal total.

Se considera psoriasis leve cuando afecta a menos del 5% de la superficie, moderada cuando afecta entre el 5 y el 10 % y grave si afecta a más del 10%.

- **PHYSICIAN'S GLOBAL ASSESSMENT (PGA)**

Es una escala observador-dependiente ya que es el propio profesional sanitario quien valora globalmente la enfermedad en relación con la situación basal. Se emplea una puntuación entre 0 (blanqueado: sin signos de psoriasis) y 7 (severa: placa con marcada induración, descamación y/o eritema)

1.4. CRITERIOS DE GRAVEDAD DE LA PSORIASIS SEGÚN AEDV

El consejo del grupo español de psoriasis de la AEDV incluye en su definición distintas posibilidades de afectación, no considerando únicamente la extensión o el PASI.

De modo que se considera psoriasis moderada-grave cuando se cumpla alguna de las siguientes condiciones: psoriasis no controlable con tratamiento tópico, con formas extensas (BSA > 5-10% o PASI > 10), formas de curso más agresivo (pustulosa o eritrodérmica) o que por su topografía representan mayor perjuicio psicológico y social (cara, superficie palmoplantar, genital) y si ocasiona un impacto severo en la calidad de vida (DLQI > 10) ¹.

1.5. COMORBILIDADES

La psoriasis se relaciona frecuentemente con otras enfermedades concomitantes. Se ha encontrado asociación con la enfermedad coronaria, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal y trastornos psiquiátricos afectivos, entre otros. El síndrome metabólico (obesidad abdominal, dislipemia, hipertensión arterial (HTA) e hiperglucemia) es la comorbilidad que más frecuentemente se asocia a la psoriasis ¹¹. Es muy importante realizar un diagnóstico temprano y una adecuada prevención y tratamiento ya que puede prevenir su evolución a fases más graves.

1.6. ABORDAJE TERAPÉUTICO

Respecto al PASI, el objetivo terapéutico es alcanzar una mejoría de por lo menos el 75% con respecto al PASI basal (respuesta > PASI 75) y una respuesta óptima sería una respuesta > PASI 90 (equivalente al blanqueamiento de las lesiones o mínimos signos de la enfermedad) ¹

El objetivo ideal del tratamiento es conseguir y mantener a largo plazo la eliminación completa (PGA 0) o casi completa de las lesiones cutáneas (PGA 1). Si no se logra esto, el objetivo es conseguir una afectación mínima con lesiones localizadas controlables con tratamientos tópicos (PGA 2) ¹².

Existen distintas modalidades de tratamientos para la psoriasis: tópicos, fototerapia (radiación ultravioleta A o B), fármacos sistémicos clásicos (metotrexato, acitretina y ciclosporina) y fármacos biológicos (infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab). La decisión de utilizarlos solos o combinados entre sí debe individualizarse para cada paciente.

TERAPIA TÓPICA

En pacientes con psoriasis moderada-grave la terapia tópica puede indicarse en combinación con tratamientos sistémicos para el alivio de síntomas o para minimizar la dosis de estos últimos ^{13,14}.

Los principales grupos de tratamiento tópico incluyen: corticoides, análogos de la vitamina D (calcipotriol y tacalcitol), retinoides (tazaroteno), alquitranes o antralina.

FOTOTERAPIA

Consiste en la utilización de radiaciones electromagnéticas no ionizantes (luz ultravioleta tipo A o B). Se puede administrar de forma concomitante con otros tratamientos tópicos o sistémicos ¹⁵.

PUVA consiste en la exposición a la radiación UVA tras la administración de un psoraleno, que actúa como fotosensibilizante, vía tópica u oral. Es la alternativa más eficaz y que permite remisiones más prolongadas dentro de las distintas formas de fototerapia. El PUVA causa un aumento del riesgo de cáncer de piel dosis-dependiente, sobre todo del cáncer de células escamosas y de melanoma ¹⁶, por ello no se deben usar tratamientos prolongados y se recomienda suspender las sesiones una vez alcanzada la remisión.

UV-B de banda estrecha tiene menor riesgo fotocancerígeno y no requiere empleo de medicación previa ni extremar las medidas de fotoprotección cutánea ni ocular después de las sesiones.

De modo que la terapia UVB se utilizaría como primera alternativa en niños, adolescentes, embarazadas y adultos con psoriasis moderada-grave con placas superficiales, reservando la PUVA como tratamiento de primera línea en placas infiltrantes y refractarias a UVB ¹⁷.

FÁRMACOS SISTÉMICOS CLÁSICOS

- **Metotrexato**

Mecanismo de acción: es un fármaco citostático que actúa deteniendo la síntesis del DNA. Además, tiene actividad antiinflamatoria e inmunosupresora.

Posología: se administran dosis semanales de 7'5 a 15 mg, pudiendo incrementarse hasta máximo 20 mg/semana según la respuesta y los efectos adversos ¹⁸.

Efectos secundarios: aplasia medular, fibrosis hepática, neumonitis aguda y fibrosis pulmonar. Está contraindicado en embarazadas por su capacidad teratogénica.

La administración de ácido fólico a las 24 horas de tomar metotrexato reduce la incidencia de algunos efectos secundarios como los hematológicos, gastrointestinales y hepáticos ¹⁹. Aunque no se ha demostrado su papel reduciendo la toxicidad pulmonar (fibrosis pulmonar) ²⁰.

- **Ciclosporina**

Mecanismo de acción: es un fármaco inmunosupresor inhibidor de la calcineurina.

Posología: entre 2,5 y 5 mg/kg/día vía oral.

Efectos secundarios: los dos principales son la HTA y la nefrotoxicidad, que limitan su uso a largo plazo. Por ello, es imprescindible vigilar estrechamente la función renal, determinando la tensión arterial y la creatinina sérica con controles periódicos. Ante los primeros signos de nefrotoxicidad o HTA se debe reducir la dosis del fármaco, si a las 4 semanas se mantienen los valores elevados hay que suspender el tratamiento ²¹. Es imprescindible tener en cuenta el gran número de interacciones que presenta con fármacos metabolizados por el citocromo P450 y CYP34A.

- **Acitretina**

Es el principal componente activo del etretinato, un análogo de la vitamina A.

Mecanismo de acción: modula la diferenciación celular epidérmica, disminuyendo el eritema, la descamación y la infiltración de las placas.

Posología: 0'5-1 mg/kg/día vía oral.

La combinación con PUVA o UVB incrementa la respuesta terapéutica y reduce el número de sesiones de fototerapia reduciendo así la dosis acumulada de radiación y el riesgo de carcinogénesis ²².

Efectos secundarios: el más importante es la teratogenicidad. Las mujeres deben tomar medidas anticonceptivas antes, durante y hasta 3 años después de finalizar el tratamiento. Otros efectos adversos son la toxicidad mucocutánea, la dislipemia, el aumento de las transaminasas, la alopecia transitoria reversible...

TERAPIA BIOLÓGICA

El conocimiento sobre las vías inmunopatogénicas de la psoriasis han permitido el desarrollo de fármacos dirigidos de forma selectiva contra distintos mecanismos moleculares implicados en la inflamación responsable de la enfermedad como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la interleucina-12 (IL-12) y la interleucina-23 (IL-23).

La célula dendrítica plasmocitoide secreta IFN, TNF α , IL 6 e IL β que activan a las células dendríticas mieloides. Estas secretan IL 12 e IL 23 que inducen la diferenciación de las células T cooperadoras de tipo 1 (Th1) y de tipo 17 (Th17), respectivamente. Estas secretan citocinas específicas como TNF α , IL 1, IL6, IL 17A e IL 22, que desempeñan un papel fundamental en la patogénesis de la psoriasis ya que activan los queratinocitos que proliferan e inducen la producción de péptidos antimicrobianos endógenos, citocinas proinflamatorias y quimiocinas. Todo esto retroalimenta el ciclo y mantienen el infiltrado inflamatorio (Figura 18)

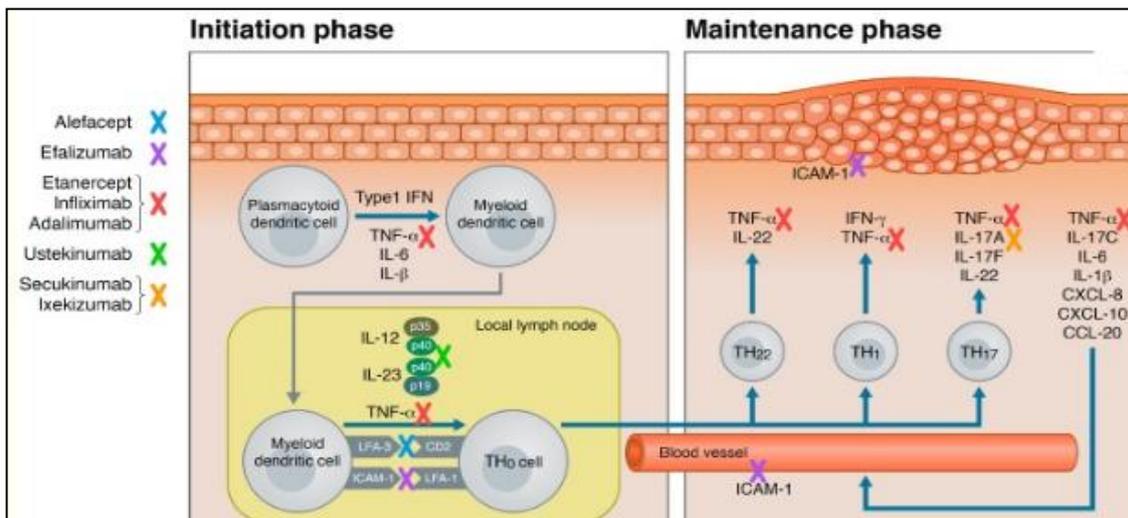


Figura 18. Se muestran las dianas de los tratamientos biológicos nuevos y antiguos, así como el mecanismo de patogénesis de la psoriasis²³

Actualmente los fármacos aprobados en el tratamiento de la psoriasis son:

- **Fármacos antifactor de necrosis tumoral alfa (TNF α)**
 - Infiximab
 - Adalimumab
 - Etanercept
- **Ac monoclonal humano inhibidor de las interleucinas IL-12/IL-23**
 - Ustekinumab
- **Ac monoclonal humano inhibidor de la interleucina IL-17**
 - Secukinumab
 - Ixekizumab

| Biologic Drug | Target | Administration | Treatment Algorithm | Stage of Development | Approved for Psoriasis Arthritis |
|---------------|-----------------|----------------|--|----------------------|----------------------------------|
| Etanercept | TNF- α | Subcutaneous | 50 mg twice weekly for 12 weeks, then 50 mg once weekly | Approved 2004 | + |
| Infliximab | TNF- α | Intra-venous | 5 mg/kg on week 0, 2 and 6, then every 8 weeks | Approved 2006 | + |
| Adalimumab | TNF- α | Subcutaneous | 80 mg initial dose, then 40 mg every 2 weeks, starting one week after initial dose | Approved 2008 | + |
| Ustekinumab | IL-12/IL-23 p40 | Subcutaneous | 45 mg (≤ 100 kg) or 90 mg (> 100 kg) on week 0 and 4, then every 12 weeks | Approved 2009 | + |
| Secukinumab | IL-17A | Subcutaneous | 300 mg on week 0, 1, 2, 3, and 4 followed by 300 mg every 4 weeks | Approved 2015 | + |
| Ixekizumab | IL-17A | Subcutaneous | 160 mg week 0, then 80 mg week 2, 4, 6, 8, 10, 12, then 80 mg every 4 weeks | Approved 2016 | |

Tabla 2. Fármacos biológicos aprobados para la psoriasis en la Food and Drug Administration de Estados Unidos en junio de 2017²³

La terapia biológica está indicada en psoriasis moderada-grave que no ha respondido, tiene contraindicación o ha presentado efectos adversos, intolerancia o toxicidad a los tratamientos previamente mencionados.

La elección del fármaco biológico debe individualizarse según las características personales (presencia de enfermedades concomitantes, edad, el estilo de vida, riesgo de efectos adversos), según el curso evolutivo de la enfermedad (tratamientos previos, presencia o no de artropatía, gravedad de la psoriasis, ubicación de las lesiones, necesidad de respuesta rápida) y según las características de los tratamientos (eficacia, seguridad).

En el tratamiento se distinguen dos fases: la fase de inducción y la fase de mantenimiento. La fase de inducción corresponde al tratamiento hasta la semana 16, aunque puede extenderse hasta la semana 24 (momento en el que se alcanza la meseta de eficacia para todos los fármacos biológicos)²⁴. A partir de este momento comienza la fase de mantenimiento.

Normalmente el tratamiento es continuo, sobre todo en pacientes con recaídas rápidas al suspender el tratamiento. Generalmente la terapia continua tiene mayor eficacia y seguridad frente a la terapia intermitente²⁵. En pacientes con respuesta óptima mantenida a largo plazo (más de un año) puede plantearse disminuir la dosis o la frecuencia de administración o suspender el tratamiento²⁶.

Si tras la administración del biológico no se logra el objetivo se pueden utilizar distintas estrategias: intensificar el tratamiento (aumentando la dosis o acortando el intervalo de administración) o realizar tratamiento combinado. Cambiar de biológico está indicado cuando lo anterior no ha sido eficaz ²⁷.

La adherencia al tratamiento es un indicador del éxito del mismo, ya que depende de la eficacia, de los efectos adversos presentados y de la satisfacción del paciente con el tratamiento ²⁸. Por ello, la cuantificación de la tasa de persistencia, es decir, la cantidad de tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta la interrupción de este ²⁹, es una forma de medir el éxito de una terapia.

FÁRMACOS ANTI-TNF α

Actualmente hay tres fármacos biológicos dirigidos contra el TNF α aprobados para el tratamiento de la psoriasis y de la artritis psoriásica.

Están contraindicados en presencia de tuberculosis u otra infección activa, inmunosupresión y en embarazadas. Hay ciertas comorbilidades como la insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso y la presencia de enfermedad desmielinizante que representan una contraindicación relativa al uso de estos fármacos ³⁰.

Infliximab

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico murino-humano (75% de origen humano y 25% de origen murino).

Mecanismo de acción: inhibe TNF α al unirse específicamente al TNF transmembranoso y al TNF soluble.

Indicaciones: psoriasis en placas extensas que no responde al tratamiento clásico y en eritrodermia psoriásica.

Posología: la dosis inicial son 5 mg/kg/día administrados en perfusión intravenosa en un centro hospitalario. A las 2 y 6 semanas siguientes de la primera infusión se administran dosis adicionales de 5mg/kg, y posteriormente cada 8 semanas.

Presenta efecto rápido en 1-2 semanas, por ello si un paciente no responde después de 14 semanas (4 dosis) no se debe continuar el tratamiento.

Efectos secundarios: el más frecuente es la reacción infusional (rash, urticaria y broncoespasmo).

Adalimumab

Es un Ac monoclonal IgG1 exclusivamente humano.

Mecanismo de acción: inhibe TNF α al unirse a él y neutraliza su función bloqueando su interacción con los receptores p 55 y p75 del TNF.

Indicaciones: psoriasis moderada-grave que no responde a tratamiento.

Posología: la dosis inicial son 80 mg vía subcutánea. Al cabo de una semana se pone una nueva dosis de 40 mg y después dosis de mantenimiento de 40 mg cada 2 semanas. El inicio del efecto clínico aparece a las 2- 4 semanas.

Efectos secundarios: el más frecuente son las reacciones en el lugar de la inyección.

Etanercept

Es una proteína recombinante humanizada dimérica.

Mecanismo de acción: inhibe de forma competitiva el TNF α uniéndose a él e impidiendo que se una a los receptores de sus células diana, lo que conlleva la inhibición de la acción proinflamatoria del mismo.

Indicaciones: psoriasis en placas moderada-grave, en niños a partir de los 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o no toleran otras terapias.

Posología: la dosis de inducción es 25 mg o 50 mg 2 veces por semana durante doce semanas vía subcutánea. La dosis de mantenimiento es 25 o 50 mg 1 vez por semana. El inicio del efecto clínico aparece a 4-8 semanas.

Efectos secundarios: los más frecuentes son las reacciones en el lugar de inyección.

AC INHIBIDOR DE IL-12 e IL-23

Ustekinumab

Es un Ac monoclonal IgG1 totalmente humano.

Mecanismo de acción: actúa uniéndose a la subunidad proteica p40 de IL-12 e IL-23 impidiendo que éstas se unan a su receptor inhibiendo la respuesta inmune de ambas vías IL-12 / Th1 e IL-23 / Th17.

Indicaciones: artritis psoriásica y psoriasis moderada-grave que hayan tenido respuesta inadecuada al tratamiento convencional o con anti-TNF α .

Posología: la dosis inicial es de 45 mg vía subcutánea, a la semana 0 y a la semana 4 y como dosis de mantenimiento 45 mg cada 12 semanas. En pacientes con peso superior a 100 kg las dosis se duplican. Inicio de acción rápida en 2-4 semanas.

AC INHIBIDOR DE IL-17

Secukinumab

Es un Ac monoclonal IgG1 completamente humano.

Mecanismo de acción: actúa uniéndose a IL-17 A inhibiendo su interacción con el receptor de IL-17, impidiendo así la liberación de citoquinas proinflamatorias.

Indicaciones: artritis psoriásica y psoriasis moderada-grave.

Posología: la dosis inicial es de 300 mg vía subcutánea durante la semana 0, 1, 2, 3 y 4 y posteriormente dosis de mantenimiento con 300 mg cada mes.

Ixekizumab

Es un Ac monoclonal IgG4 humanizado recombinante.

Mecanismo de acción: actúa uniéndose a IL-17A e inhibiéndola.

Indicaciones: psoriasis en placas moderada-grave candidatos a tratamiento sistémico.

Posología: la dosis inicial es de 160 mg vía subcutánea en la semana 0, después 80 mg cada dos semanas hasta la semana 12 y después, cada 4 semanas.

El efecto secundario más frecuente de los Ac inhibidores de IL-17 son las candidiasis.

1.7. PROTOCOLO PREVIO AL TRATAMIENTO BIOLÓGICO

Previo al inicio de las terapias biológicas se debe realizar un protocolo, tal como muestra la tabla 3:

| |
|---|
| Información al paciente con criterios de inclusión sobre riesgos/beneficios y consentimiento informado |
| Historia clínica completa: duración de la enfermedad, tratamientos previos y concomitantes, presencia o no de artropatía, comorbilidades y factores de riesgo para efectos adversos o contraindicaciones |
| Exploración física y constantes vitales: tensión arterial, peso, electrocardiograma... |
| Analítica básica con hemograma, bioquímica, sedimento urinario y autoanticuerpos (ANA y anti-DNA) |
| Evaluación basal de la gravedad pretratamiento: PASI y DLQI antes de iniciarlo y posteriormente en la semana 12 y en la 24 para valorar la respuesta |
| Cribado de infecciones: infección tuberculosa latente o activa (PPD, Quantiferón y radiografía de tórax) e infección por VIH, VHB y VHC. |
| Test de embarazo en mujeres en edad fértil |
| Vacunación antineumocócica, antimeningocócica, contra Haemophilus influenza y antigripal. Están contraindicadas las vacunas con microorganismos vivos o atenuados |

Tabla 3. Protocolo previo a la introducción de terapias biológicas

Durante el tratamiento se debe realizar una monitorización estrecha cada 6 meses. Para ello se debe realizar periódicamente una exploración física completa y pruebas complementarias que incluyen análisis de sangre y de orina y otras concretas en función de cada fármaco y situación clínica.

La realización de fotografías al inicio y posteriormente permite observar la evolución de la enfermedad.

Además, se debe hacer despistaje de efectos adversos, sobre todo infecciones, afectación cardíaca, neoplasias, alteraciones analíticas...

1.8. EFECTOS ADVERSOS DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Los principales efectos adversos son las **infecciones** y el desarrollo de **tumores** (neoplasias sólidas, cutáneas y síndromes linfoproliferativos ³¹). Dada la alta probabilidad de desarrollar una neoplasia están contraindicados si el paciente presenta o ha presentado en los últimos 5 años una enfermedad tumoral activa.

También se han descrito **reacciones paradójicas** con su uso, es decir, la aparición de un resultado opuesto al esperado, siendo este parecido a la enfermedad para el que estaba prescrito. Se distinguen dos patrones: psoriasis de *novo* en pacientes que no han presentado anteriormente la enfermedad y que están en tratamiento biológico para alguna enfermedad inflamatoria autoinmune y el otro patrón es la exacerbación de una psoriasis ya existente que puede cursar con o sin cambio de morfología ³². Aunque los fármacos anti-TNF α (infliximab, adalimumab y etanercept) son los más frecuentemente implicados en el desarrollo de reacciones paradójicas, también se han descrito con secukinumab ³³

Las lesiones pueden resolverse en más de la mitad de los casos sin suspender el fármaco, aunque si persisten o son extensas se aconseja la retirada del mismo y uso de terapia tópica añadiendo tratamiento sistémico según la gravedad de las lesiones, en los casos leve-moderados fototerapia o acitretina y en los casos graves metotrexato o ciclosporina.

1.9. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- Conocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes de la consulta monográfica de psoriasis moderada grave del Centro de Especialidades Médicas Ramón y Cajal de Zaragoza.
- Valorar la efectividad y seguridad de los distintos fármacos biológicos aprobados actualmente en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. Para evaluar la efectividad se ha comparado el PASI antes de iniciar el tratamiento y el PASI con el tratamiento farmacológico y para evaluar la seguridad se ha reflejado la tasa de efectos adversos de cada uno de ellos.
- Evaluar la persistencia de los distintos fármacos biológicos.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. TIPO DE ESTUDIO

Se ha realizado un estudio epidemiológico descriptivo, observacional, longitudinal y retrospectivo a partir del cual se pueden generar nuevas hipótesis que deberán ser verificadas por estudios analíticos.

2.2. POBLACIÓN, ÁMBITO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO

El objeto de estudio fueron los pacientes de la consulta monográfica de psoriasis de la Dra Simal Gil. Esta consulta se lleva a cabo en el Centro de Especialidades Médicas Ramón y Cajal de Zaragoza.

Se revisaron a todos los pacientes con psoriasis registrados en una base de datos de Microsoft Excel versión 2010. De un total de 173 pacientes con psoriasis moderada-grave, se seleccionaron a 40 en tratamiento con terapias biológicas para el estudio. La información se obtuvo a partir de sus historias clínicas.

La duración del estudio fue desde diciembre de 2017 hasta mayo de 2018.

2.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión en el estudio fueron estar diagnosticados de psoriasis moderada-grave (PASI >10) y estar o haber estado en tratamiento con fármacos biológicos. Previo a su inclusión, se requirió el consentimiento informado, aceptando que se utilizaran sus datos garantizando en todo momento la confidencialidad de los mismos. En este estudio no hubo restricción de edad, aunque no hubo ningún menor de edad.

Los criterios de exclusión fueron no otorgar el consentimiento para participar en el estudio. Ningún paciente rechazó formar parte del estudio.

2.4. RECOGIDA DE DATOS Y PROCESAMIENTO INFORMÁTICO

En marzo de 2018 se revisaron las historias clínicas de 40 pacientes con psoriasis moderada-grave que cumplían criterios de inclusión en el estudio y se recogieron las variables de interés.

Tras obtener la información necesaria, se realizó el procesamiento informático creando una base de datos con el programa Microsoft Excel versión 2010. Esta base de datos consta de tres hojas, en la primera aparece la información epidemiológica, en la segunda los tratamientos farmacológicos previos y en la última quedan reflejados los tratamientos biológicos con su respuesta y los índices PASI inicial y final.

Para la realización de las tablas y de gráficos del apartado resultados se utilizaron los programas Microsoft Word y Microsoft Excel versión 2010.

2.5. VARIABLES ESTUDIADAS

Se revisaron las historias clínicas de los 40 pacientes previamente seleccionados y de la información contemplada en las mismas se recogieron:

- Datos epidemiológicos como sexo, edad de inicio de la enfermedad y presencia o ausencia de antecedentes familiares de primer/segundo grado.
- Forma clínica inicial de presentación de la psoriasis.
- Datos relacionados con el manejo terapéutico como tratamientos farmacológicos previos, PASI antes de iniciar el tratamiento biológico, terapia biológica realizada y último PASI reflejado en la historia clínica.
- Tipo de respuesta al fármaco biológico: buena respuesta o fracaso terapéutico por fallo primario, fallo secundario o aparición de efectos adversos.

Para valorar la respuesta al tratamiento se ha utilizado la escala PASI ya que era el reflejado en todas las historias clínicas de los pacientes antes del inicio del tratamiento y era el utilizado en la consulta de psoriasis de la Dra Simal Gil para evaluar la respuesta al tratamiento. El resto, DLQI, BSA o PGA sólo quedaba reflejado en una minoría de pacientes.

El fracaso terapéutico puede deberse a un fallo primario, a un fallo secundario o a la presencia de acontecimientos adversos que obliguen a cambiar el fármaco. Según el momento en el que se produzca la pérdida de respuesta se denomina fallo primario o fallo secundario.

- El fallo primario se define por la incapacidad de alcanzar una respuesta PASI 50 (50% de mejoría respecto al PASI basal) durante la fase de inducción terapéutica ¹, es decir, la respuesta es insuficiente desde el principio.
- El fallo secundario es la pérdida de respuesta durante la fase de mantenimiento, es decir, responden inicialmente pero luego pierden eficacia.
- En el estudio se han objetivado acontecimientos adversos como neoplasias (sarcoma de Kaposi), reacciones infusionales, reacciones paradójicas y patologías que contraindican el uso de fármacos biológicos anti TNF α (enfermedad desmielinizante).

2.6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se ha realizado una revisión bibliográfica en las siguientes bases de datos: PubMed, Medline, Cochrane, Embase y Scielo. Se han consultado revistas como Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology y Actas Dermo-sifiliográficas y se ha efectuado una revisión de ensayos clínicos con los distintos fármacos biológicos revisando a su vez las fichas técnicas de cada uno de ellos en la European Medicines Agency.

Las palabras clave que se han utilizado son: psoriasis, therapy, biologics, biologic therapy, treatment, infliximab, etanercept, adalimumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, PASI, persistence, adverse effects.

Se ha filtrado la búsqueda a los últimos 16 años, entre el año 2002 y 2018, para revisar información reciente y actualizada.

3. RESULTADOS

- Distribución por sexo**

De la muestra seleccionada de 40 pacientes con psoriasis moderada-grave se obtuvo que 24 fueron varones (60%) y 16 mujeres (40%) como se muestra en la figura 19.

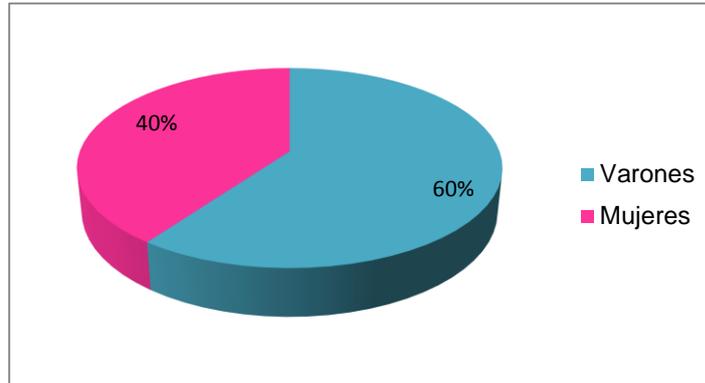


Figura 19. Diagrama de sectores en el que se muestra la distribución según el sexo.

- Distribución por edad**

La edad de inicio de la psoriasis estaba comprendida entre los 9 meses de edad y los 61 años, siendo el rango de edad más representativo el comprendido entre los 11-20 años con un total de 16 pacientes (40%). Le sigue el grupo de edad entre los 21-30 años, con 15 pacientes (37.5%). Lo que queda reflejado en la tabla 4 y en la figura 20:

| Rango de edad | Frecuencia absoluta | Frecuencia relativa | Porcentaje |
|---------------|---------------------|---------------------|------------|
| 0-10 | 4 | 0,1 | 10,00% |
| 11-20 | 16 | 0,4 | 40,00% |
| 21-30 | 15 | 0,375 | 37,50% |
| 31-40 | 1 | 0,025 | 2,50% |
| 41-50 | 2 | 0,05 | 5,00% |
| 51-60 | 1 | 0,025 | 2,50% |
| 61-70 | 1 | 0,025 | 2,50% |

Tabla 4. Se muestra la frecuencia absoluta, relativa y el porcentaje para cada rango etario

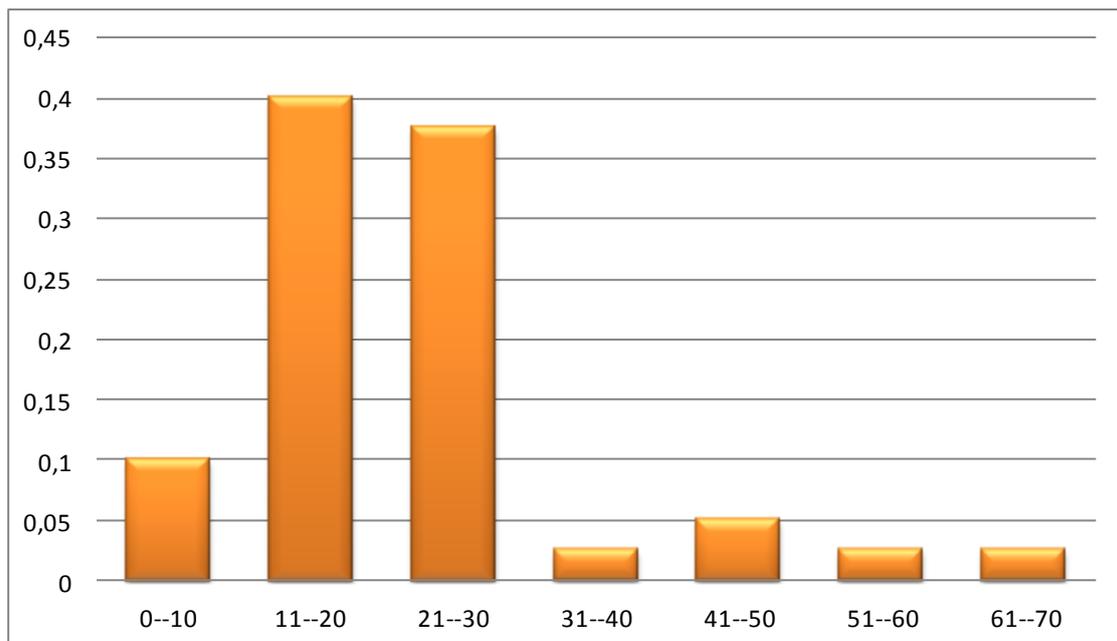


Figura 20. Diagrama de barras en el que se muestra la distribución de los pacientes por edad

- **Presencia/ausencia de antecedentes familiares**

Del total de la muestra estudiada, 21 pacientes (52,5%) tenían antecedentes familiares de primer o segundo grado de psoriasis y 19 pacientes no (47,5%). Tal como se muestra en la figura 21:

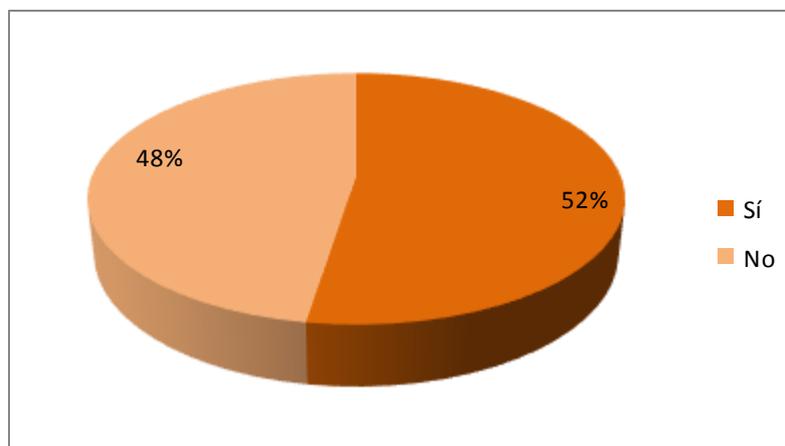


Figura 21. Diagrama de sectores en el que se muestra la presencia o ausencia de antecedentes familiares de psoriasis

- **Formas clínicas de presentación**

Un mismo paciente puede presentar una forma clínica en un momento determinado, y al cabo del tiempo presentar otra distinta e incluso puede presentar varias a la vez.

La forma clínica de presentación más frecuente fue la psoriasis en placas, que apareció en 38 pacientes (95%). El resto de las formas clínicas presentadas fueron la psoriasis guttata (2,5%) y la psoriasis en el cuero cabelludo (2,5%), como se muestra en la figura 22.

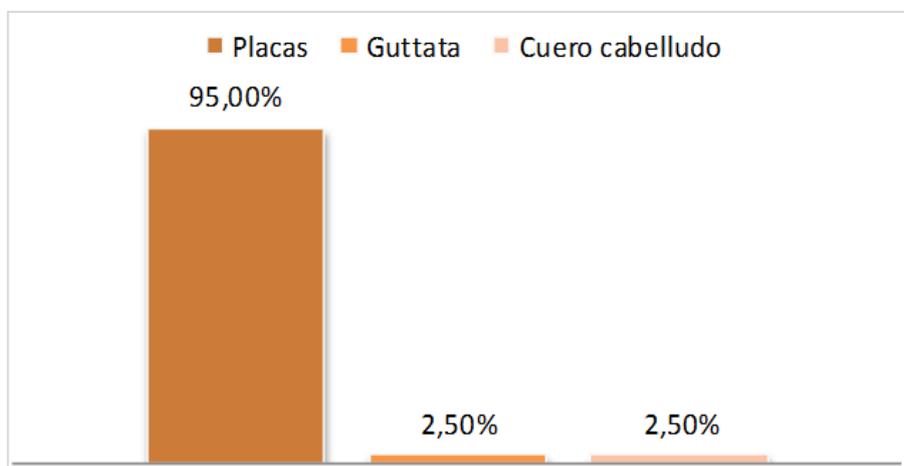


Figura 22. Diagramas de barras en el que se muestra la forma clínica de inicio de la psoriasis

- **Tratamientos previos al fármaco biológico**

Antes de iniciar el tratamiento biológico, los pacientes recibieron otros tratamientos sistémicos. De los 40 pacientes analizados: 11 (27,5%) recibieron tratamiento con fototerapia, 17 (42,5%) con metotrexato, 21 (52,5%) con acitretina y 27 (67,5%) con ciclosporina, como se muestra en la figura 23.

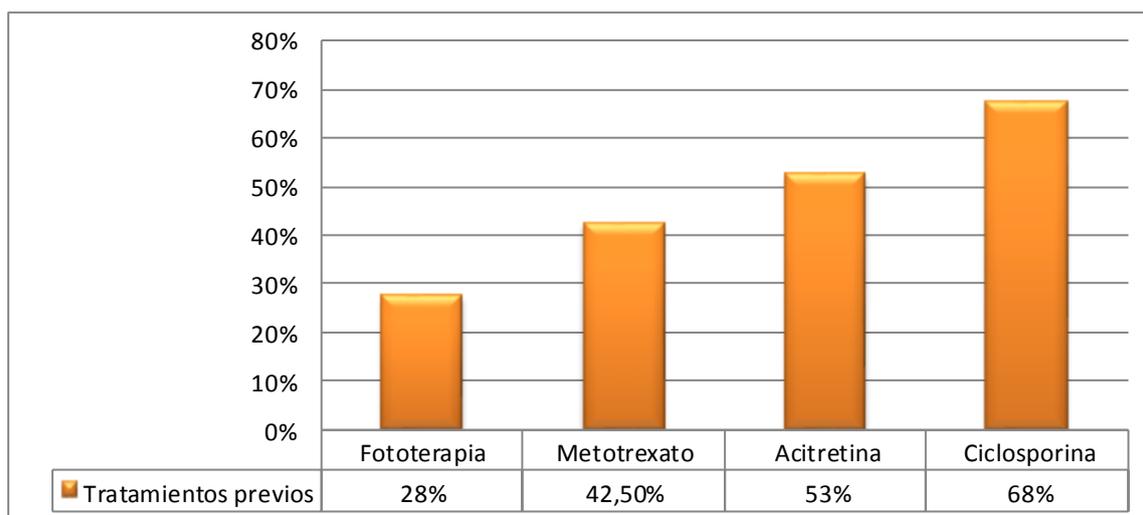


Figura 23. Diagrama de barras en el que se muestra los tratamientos previos al inicio de biológico

- **PASI⁰ previo al inicio de terapia biológica**

Tras revisar las 40 historias clínicas de los pacientes se recogió el PASI reflejado antes de iniciar el tratamiento biológico. Se obtuvieron los siguientes resultados:

- Ningún paciente presentó un PASI entre 0-9,9
- Veintitrés pacientes (57,5%) presentaron un PASI entre 10-14,9
- Nueve pacientes (22,5%) presentaron un PASI entre 15-19,9
- Cuatro pacientes (10%) presentaron un PASI entre 20-24,9
- Dos pacientes (5%) presentaron un PASI entre 25-29,9
- Un paciente (2,5%) presentó un PASI entre 30-34,9
- Un paciente (2,5%) presentó un PASI entre 35-39,9

El rango de valores más observado fue un PASI entre 10-14,9 puntos en el 57,5% de los pacientes y entre 15-19,9 puntos en el 22,5% de los pacientes, lo que queda reflejado en la figura 24.

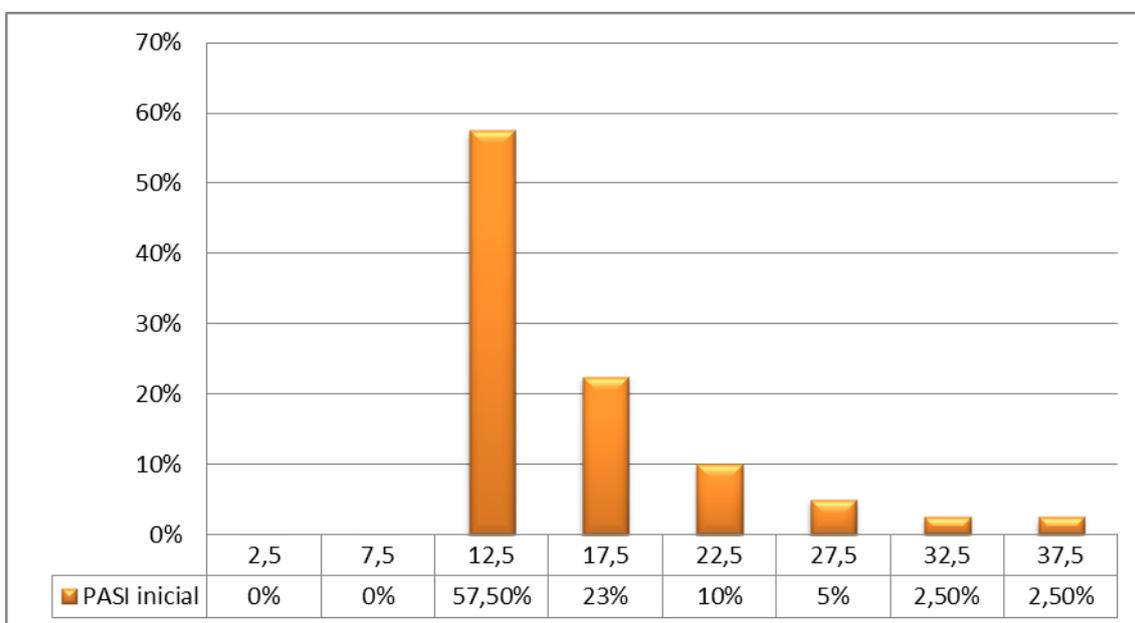


Figura 24. Diagrama de barras en el que se muestra el PASI previo al inicio de terapia biológica

- **PASI^f tras tratamiento con terapia biológica**

Posteriormente se recogió el último PASI reflejado en sus historias clínicas tras el tratamiento con fármacos biológicos. Se obtuvieron los siguientes resultados:

- Treinta y seis pacientes (90%) presentaron un PASI final entre 0-4,9
- Dos pacientes (5%) presentaron un PASI final entre 5-9,9
- Un paciente (2,5%) presentó un PASI final entre 10-14,9
- En un paciente (2,5%) no pudo ser valorado el PASI final ya que no había pasado el tiempo suficiente para que acudiera a revisión y constatarlo en la historia clínica, por lo que su último PASI reflejado era el inicial.
- Ningún paciente presentó un PASI > 15

El rango de valores más observado fue un PASI entre 0-4,9 puntos en el 90% de los pacientes. Lo que se muestra en la figura 25.

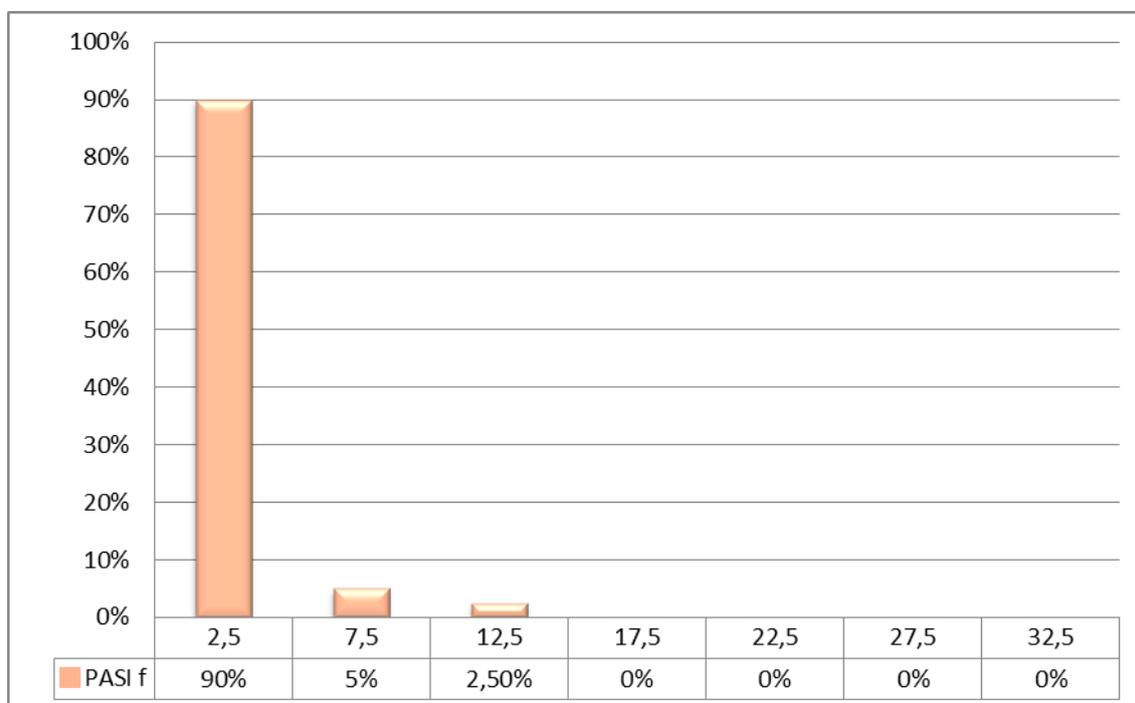


Figura 25. Diagrama de barras en el que se muestra el último PASI reflejado en la historia clínica de los pacientes, posterior al tratamiento con terapias biológicas.

- **Comparación entre los gráficos PASI⁰ y PASI^f**

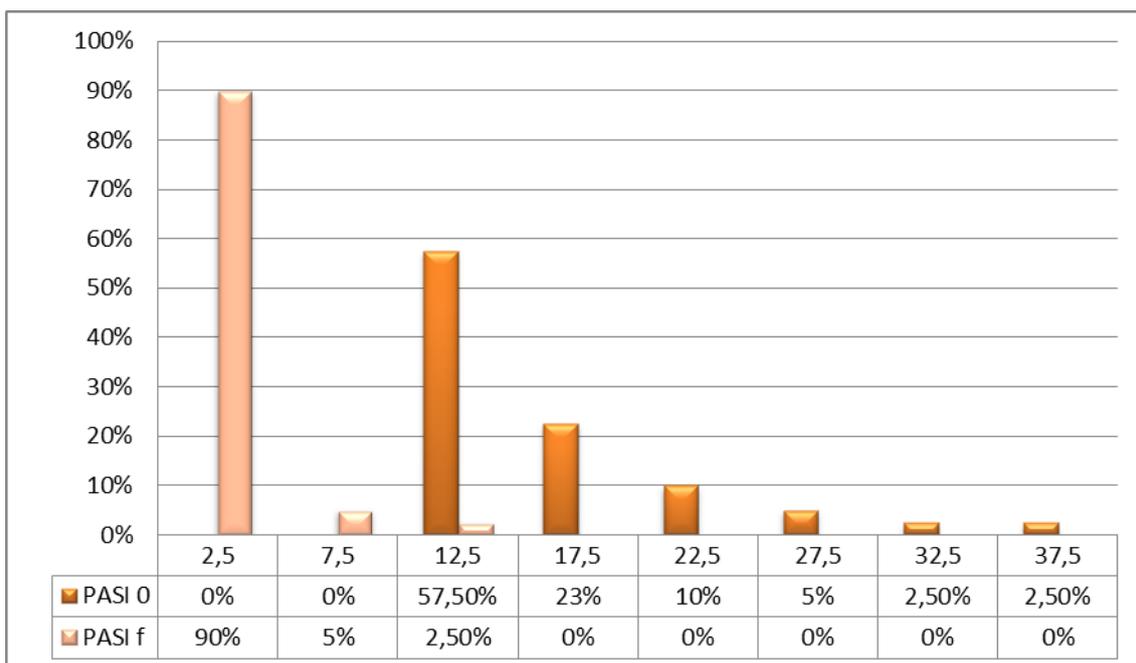


Figura 26. Diagrama de barras en el que se muestra la variación del PASI antes y después de iniciar tratamiento con fármacos biológicos.

- **Tratamiento con cada fármaco biológico**

Del total de 40 pacientes, a lo largo de la historia de su enfermedad 7 (17,5%) han sido tratados con infliximab, 28 (70%) con adalimumab, 19 (47,5%) con etanercept, 7 (17,5%) con ustekinumab, 7 (17,5%) con secukinumab y 1 (2,5%) con ixekizumab.

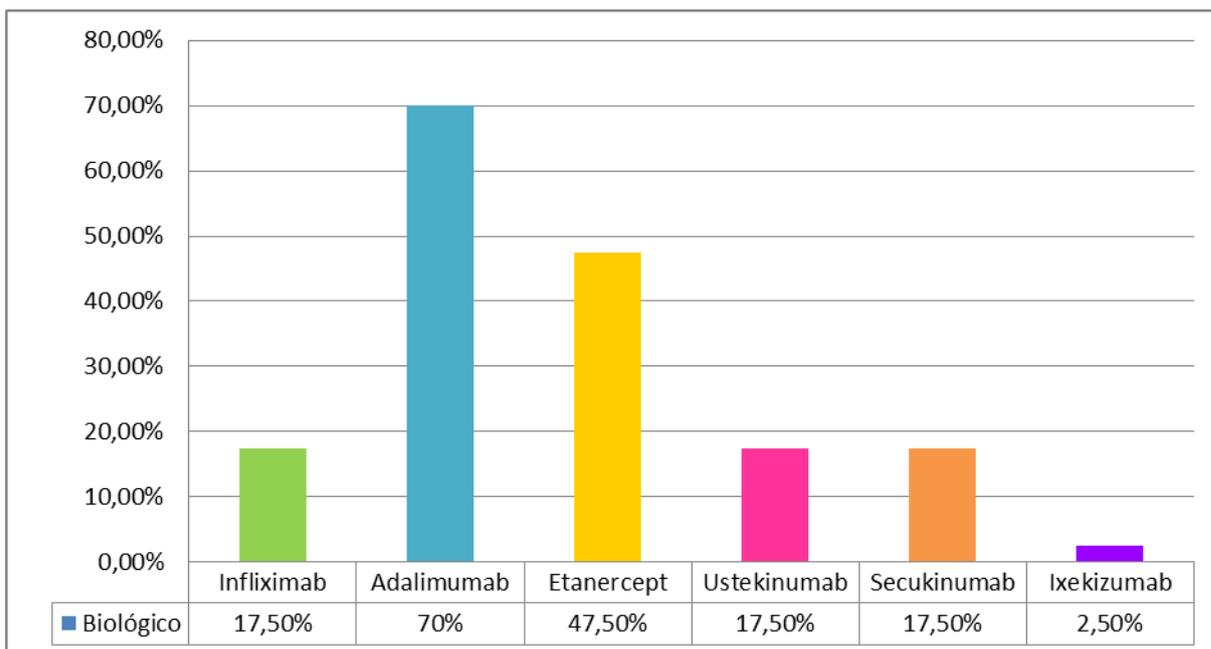


Figura 27. Diagrama de barras en el que se muestra el tratamiento con cada fármaco biológico

- **Tipo de respuesta con cada fármaco biológico**

Del total de los 40 pacientes estudiados, atendiendo a la terapia biológica realizada se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 5).

| | Total de pacientes tratados | Fallo primario | Fallo secundario | Buena respuesta | Efectos adversos |
|--------------------|------------------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| Infliximab | 7 | 0 | 1 (14,30%) | 2 (28,60%) | 4 (57,10%) |
| Adalimumab | 28 | 0 | 8 (28,60%) | 17 (60,70%) | 3 (10,70%) |
| Etanercept | 19 | 1 (5,30%) | 7 (36,70%) | 9 (47,40%) | 2 (10,60%) |
| Ustekinumab | 7 | 0 | 5 (71,40%) | 2 (28,60%) | 0 |
| Secukinumab | 7 | 0 | 1 (14,30%) | 6 (85,70%) | 0 |
| Ixekizumab | 1 | 0 | 0 | 1 (100%) | 0 |

Tabla 5. Se muestra el tipo de respuesta de cada fármaco biológico

Del total de los 40 pacientes estudiados, atendiendo a la terapia biológica realizada se obtuvieron los siguientes resultados:

- **Infliximab** fueron tratados un total de 7 pacientes. De los cuales, 1 tuvo fallo secundario, 2 tuvieron buena respuesta y 4 presentaron efectos adversos (tres reacciones infusionales y una reacción paradójica)
- **Adalimumab**, 28 pacientes. De los cuales, 8 tuvieron fallo secundario, 17 tuvieron buena respuesta y 3 presentaron efectos adversos (trombo/leucopenia, positivización de los anti-DNA y una reacción paradójica)
- **Etanercept**, 19 pacientes. De los cuales, 1 tuvo fallo primario, 7 tuvieron fallo secundario, 9 tuvieron buena respuesta y 2 presentaron efectos adversos (un sarcoma de Kaposi y una neuropatía desmielinizante)
- **Ustekinumab**, 7 pacientes. De los cuales, 5 tuvieron fallo secundario y 2 tuvieron buena respuesta.
- **Secukinumab**, 7 pacientes. De los cuales, 1 tuvo fallo secundario, 6 tuvieron buena respuesta y ninguno presentó efectos adversos.
- **Ixekizumab**, fue tratado un 1 paciente, presentando buena respuesta.

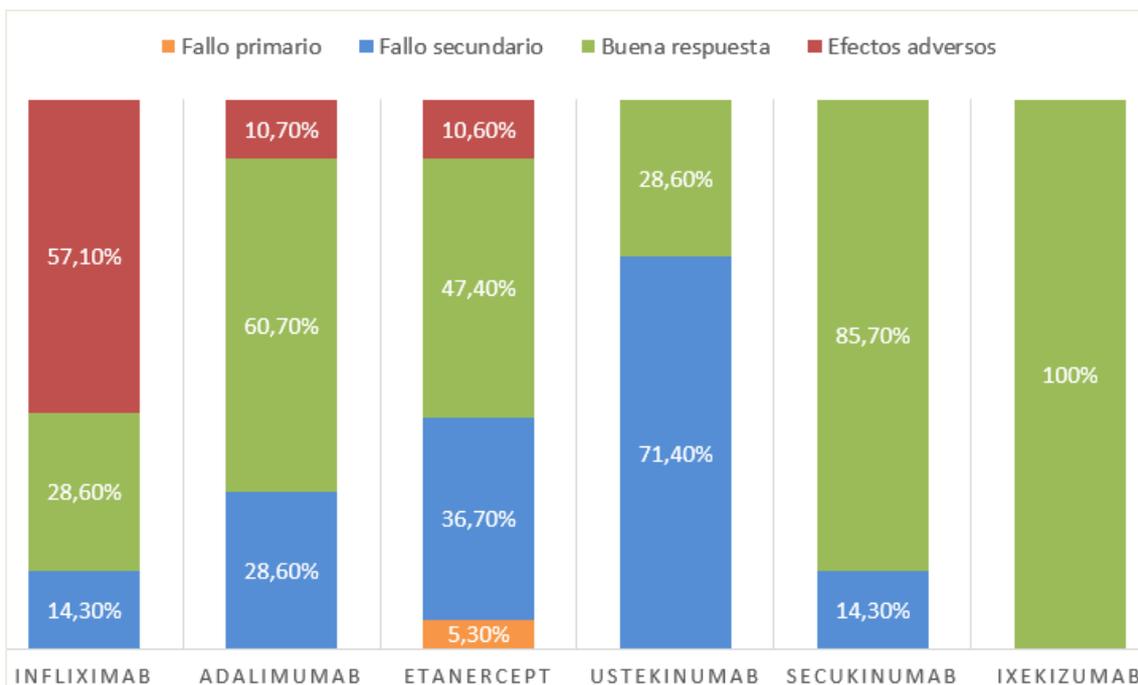


Figura 28. Diagrama de barras en el que se muestra el tipo de respuesta de cada fármaco

Atendiendo a si presentaron buena respuesta o fracaso terapéutico (por fallo primario, fallo secundario o aparición de efectos adversos) se puede observar:

- Sólo un paciente presentó **fallo primario**, el cual apareció con etanercept (Figura 29).
- **Fallo secundario** tuvieron 21 pacientes: de los cuales 1 estaba en tratamiento con infliximab, 8 con adalimumab, 7 con etanercept, 5 con ustekinumab y 1 con secukinumab (Figura 30).
- Al finalizar el estudio, 36 pacientes presentaban **buena respuesta**: 2 pacientes con infliximab, 16 con adalimumab, 9 con etanercept, 2 con ustekinumab, 6 con secukinumab y 1 con ixekizumab (Figura 31).
- **Efectos adversos** secundarios al uso de terapia biológica presentaron 9 pacientes: 4 pacientes con infliximab, 3 con adalimumab y 2 con etanercept. Aparecieron un sarcoma de Kaposi, tres reacciones infusionales, dos reacciones paradójicas, positivización de Ac anti-DNA en un paciente, trombo/leucopenia y una neuropatía desmielinizante (Figura 32).

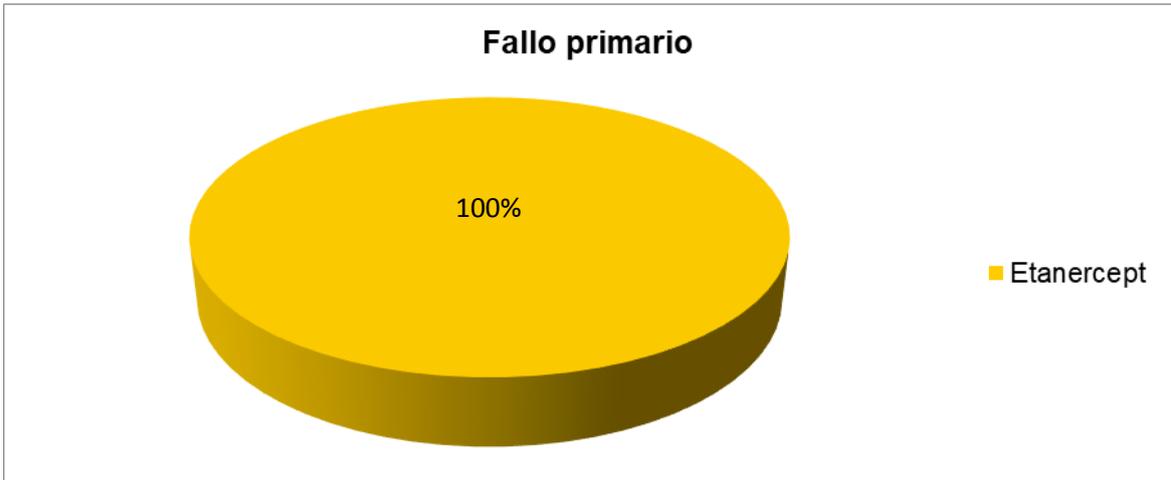


Figura 29. Diagrama sectorial en el que se muestra el porcentaje de fallo primario

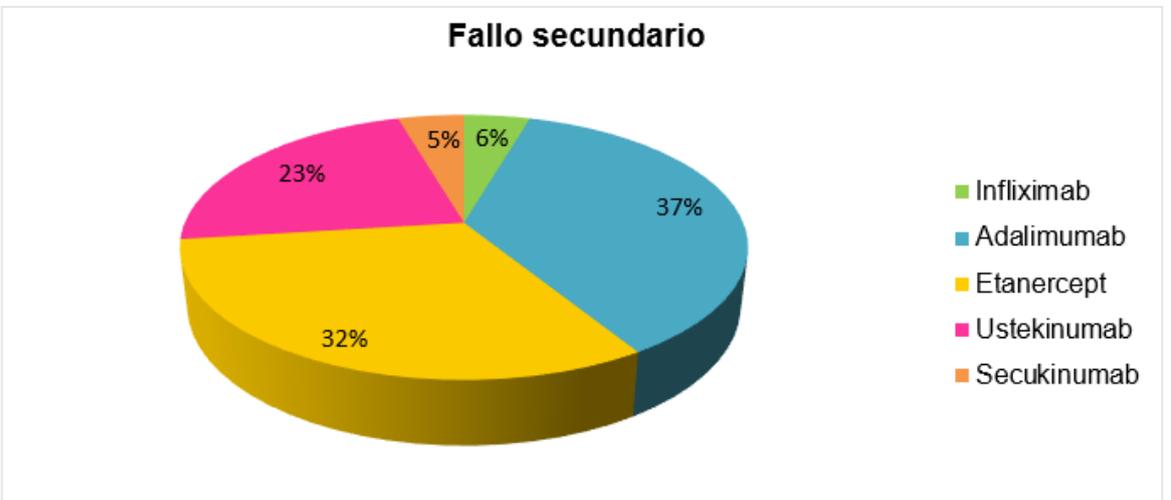


Figura 30. Diagrama sectorial en el que se muestra el porcentaje de fallo secundario



Figura 31. Diagrama sectorial en el que se muestra el porcentaje de buena respuesta

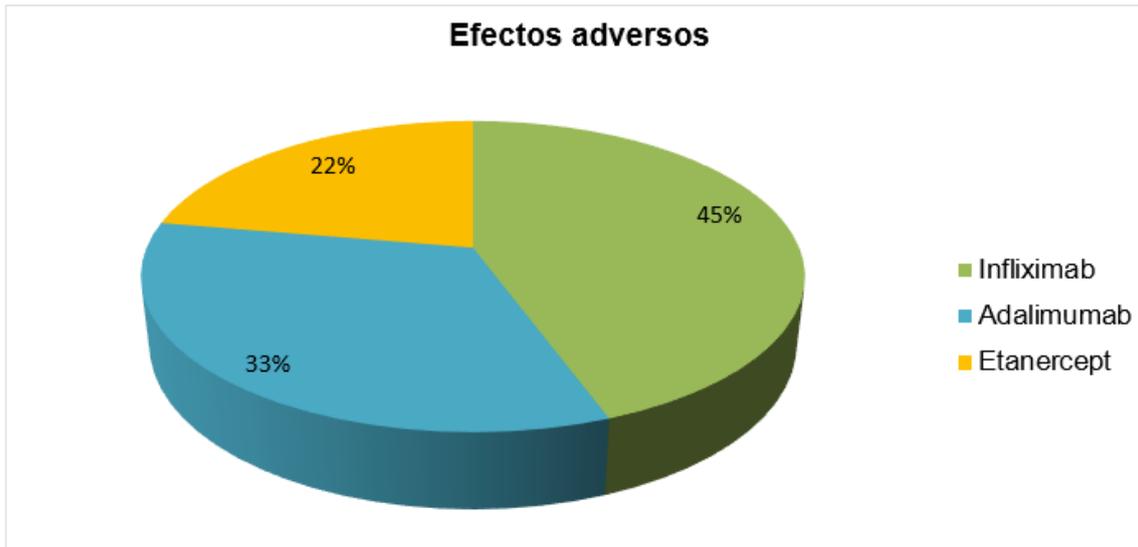


Figura 32. Diagrama sectorial en el que se muestra el porcentaje de efectos adversos

Entre los pacientes de este estudio se encuentra el primer caso de **sarcoma de Kaposi** asociado a tratamiento con etanercept:

Varón de 53 años diagnosticado de psoriasis en placas moderada-grave de larga evolución VIH -. Inicialmente tratado con acitretina y ciclosporina con escasos resultados. En marzo de 2010 presenta un PASI de 13 (Figuras 33-35) por lo que se realiza protocolo de estudio para iniciar terapia biológica y se inicia tratamiento con etanercept.



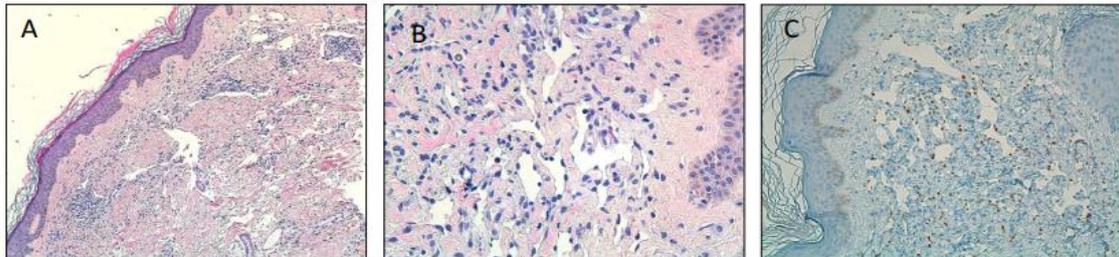
Figuras 33-35. Psoriasis en placas moderada-grave con PASI 13

En 2013 el paciente presenta máculas eritematovioláceas y circinadas en la pierna izquierda cuya histología concluyó linfangioma dérmico-linfangiectasia por lo que se decidió realizar un manejo expectante.

En 2016 se cambia de terapia biológica a adalimumab y un año después vuelve a presentar lesiones similares (Figuras 36-39) cuyo estudio histológico e inmunohistoquímica evidenciaron SK con positividad para VHH8 (Figuras 40-42). Posteriormente se revisó la biopsia anterior confirmando también en esta el diagnóstico.



Figuras 36-39. Máculas eritematovioláceas en extremidades inferiores tras 3 años de tratamiento con Etanercept



Figuras 40-42. Anatomía patológica. A) Tumor constituido por neoformación de vasos de luces irregulares, endotelizados por células fusiformes, que se extienden por la dermis. B) Signo del promontorio, con protrusión de los vasos propios de la dermis (no tumorales) hacia la luz de los neovasos tumorales. C) Positividad de las células endoteliales tumorales al VHH8.

Se suspendió el fármaco biológico con evolución favorable y se derivó al servicio de oncología para su seguimiento. El estudio de extensión con TC de tórax, abdomen y pelvis no mostró afectación visceral. Actualmente el paciente se encuentra clínicamente estable y sin presentar nuevas lesiones.

Otro efecto adverso encontrado fue la aparición de una **reacción infusional** con el 5º gotero de infliximab: mujer de 52 años diagnosticada de psoriasis desde 1985. En 1999 presenta psoriasis ostráceo (Figuras 43-44) generalizado e impetiginizado iniciando terapia tópica.



Figuras 43-44. Psoriasis ostráceo generalizado e impetiginizado.

En 2007 inicia tratamiento con ciclosporina con discreta mejoría, pero deja de acudir a consulta. En 2009, vuelve con PASI 30 por lo que se inicia el protocolo de terapia biológica y se pone tratamiento con adalimumab.

En abril de 2010 estando en tratamiento con adalimumab presenta un PASI 25 (Figuras 45-48) por lo que se cambia a infliximab.



Figuras 45-48. En abril 2010 psoriasis con PASI 25, previo al inicio de infliximab

En septiembre de 2010 presenta una reacción a la infusión con el 5º gotero (broncoespasmo y cianosis precisando oxígeno, adrenalina, urbasón y polaramine).



Figuras 49-52. Psoriasis con PASI 1,6 tras 5 meses de tratamiento con infliximab

En enero de 2011 presenta PASI 31 por lo que se cambia el tratamiento a etanercept, actualmente sigue con este tratamiento presentando buena respuesta.



Figuras 53-56. Psoriasis con PASI 31, tras 9 meses de tratamiento con infliximab, se pone etanercept



Figuras 57-60. Psoriasis con PASI 0, tras 7 meses de tratamiento con etanercept.

También apareció una **reacción paradójica** en un paciente en tratamiento con infliximab, cuya evolución se describe a continuación:

Varón de 35 años con psoriasis de larga evolución. Ha estado en tratamiento previo con acitretina, ciclosporina, metotrexato y PUVA. En septiembre de 2005, presenta PASI 37,1 por lo que se inicia protocolo de terapias biológicas y se pone tratamiento con etanercept.



Figuras 61-62. En septiembre de 2005 presenta PASI 37,1 por lo que se inicia tratamiento con etanercept.



Figuras 63-66. En abril de 2006 presenta PASI 34,2 por lo que se cambia tratamiento a infliximab



Figuras 67-69. En junio de 2006 tras inicio de tercera dosis de infliximab presenta una reacción paradójica en forma de psoriasis pustulosa con PASI 49,9. Se inicia tratamiento con metotrexato y posteriormente se añade ciclosporina.



Figuras 70-72. En febrero de 2009 presenta PASI 20 y DLQI 14 por lo que se inicia tratamiento con adalimumab



Figuras 73-75. En septiembre de 2009 presenta PASI 19 por lo que se retira adalimumab y se inicia tratamiento con ustekinumab



Figuras 76-79. En mayo de 2010 estando en tratamiento con ustekinumab, PASI 0. El paciente presentó buena respuesta hasta que en agosto de 2016 deja de responder.



Figuras 80-82. En mayo de 2017 presenta PASI 14 por lo que se inicia tratamiento con ixekizumab.



Figuras 83-86. Actualmente, en enero de 2018 PASI 0.

A lo largo de la evolución de su enfermedad, 21 pacientes (52,5%) no ha cambiado de fármaco biológico, es decir, llevan el mismo fármaco desde el principio presentando buena respuesta al mismo. De estos 15 (37,5%) están en tratamiento con adalimumab, 5 (12,5%) con etanercept y 1 (2,5%) con infliximab.

El resto de pacientes (47,5%) sí han cambiado de fármaco biológico, por diversas razones, entre ellas la falta de respuesta o la presencia de efectos adversos.

- Doce pacientes (63,2%) han cambiado una vez de fármaco.
- Cuatro pacientes (21,1%) han cambiado dos veces de fármaco.
- Dos pacientes (10,5%) han cambiado tres veces de fármaco.
- Un paciente (5,2%) ha cambiado cuatro veces de fármaco.

Centrándonos en la persistencia media de los pacientes con cada fármaco biológico, se obtuvieron los siguientes resultados: infliximab 2,42 años; adalimumab 3,46 años; etanercept 4,63 años; ustekinumab 3,87 años; secukinumab 1,6 años e ixekizumab 1 año.

El fármaco biológico que presentó una mayor supervivencia fue etanercept, seguido de adalimumab, y los que menos supervivencia presentaron fueron secukinumab e ixekizumab.

4. DISCUSIÓN

No hay consenso sobre si la prevalencia de psoriasis varía entre hombres y mujeres. Centrándonos en la distribución según el sexo, en nuestro estudio se observó un ligero predominio en varones (60%) sobre las mujeres (40%). Este hecho puede explicarse por la afectación más grave de la enfermedad en el sexo masculino, según lo publicado por Hägg et al ³⁴ en un artículo de la American Journal of Clinical Dermatology, lo que conlleva una mayor demanda asistencial por su parte en la consulta monográfica de psoriasis, donde se atienden a los casos de psoriasis moderada-grave, explicando una mayor prevalencia en varones.

Estos resultados coinciden con los encontrados en otros estudios poblacionales, como el realizado por Na et al ³⁵ en el National University Hospital de Corea entre 1982 y 2012 en el que se observó una distribución similar, el 54,6% eran varones y el 45,4% eran mujeres.

En cuanto a la edad de inicio, en este estudio en el que participaron 40 pacientes, el grupo más representativo fue el comprendido entre los 11-30 años (77,5%). En un estudio realizado por Ponce-Rodríguez et al ³⁶ en el que participaron un total de 110 pacientes, el mayor rango de edad estuvo comprendido entre los 35 y 59 años (50,9%).

Esta diferencia observada puede explicarse por los grandes contrastes sanitarios y económicos que existen entre Perú y España, ya que, si sumamos las circunstancias de pobreza al hecho de que se tienen que costear las consultas y los tratamientos médicos, queda justificado un retraso en el diagnóstico y en el tratamiento de la enfermedad.

Henseler y Christophers describieron dos tipos de psoriasis según la edad de inicio: psoriasis de comienzo precoz y tardío. Estos hallazgos fueron confirmados en estudios posteriores como el de Ferrándiz et al ³⁷, un estudio observacional, analítico, transversal y multicéntrico de 1774 pacientes en el que concluyó que la edad de comienzo antes de los 30 años se asocia con una mayor incidencia de historia familiar de psoriasis, una afectación cutánea más grave y extensa y un mayor impacto psicosocial.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias entre ambos tipos de psoriasis, ya que en aquellos pacientes en los que la edad de comienzo fue antes de

los 30 años (psoriasis precoz) sólo el 52,5% presentaban antecedentes de la enfermedad. Coincidiendo con estudios realizados en la población asiática ³⁸, donde las diferencias clínicas y epidemiológicas entre psoriasis de inicio precoz y tardío no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,09$), es decir, las diferencias encontradas pueden deberse al azar o al tamaño de la muestra.

La forma clínica más frecuente que presentaron nuestros pacientes al inicio de la enfermedad y de este estudio fue la psoriasis en placas, presente en un 95% de los pacientes. Esto coincide con lo reflejado en la literatura ^{39,40}.

Un factor determinante a la hora de escoger un fármaco biológico es la eficacia del mismo, referida a la situación basal y al porcentaje de pacientes que alcanzan la respuesta PASI 75 o PASI 90 ¹.

A lo largo de la evolución de su enfermedad, de los 40 pacientes incluidos en el estudio, 35 (87,5%) presentan una respuesta $>$ PASI 75, es decir, que comparando su PASI⁰ (inicial) y el PASI^F (final) 35 pacientes presentaron una mejoría de al menos el 75% con respecto al PASI basal.

En este estudio sólo se observó un fracaso terapéutico debido a fallo primario de etanercept, lo que conllevó el cambio a otro fármaco biológico. Este paciente inició tratamiento biológico con etanercept y al producirse un fallo primario, se le cambió por adalimumab resultando efectivo durante 1 año y medio. Aunque la estrategia terapéutica lógica ante un fallo primario sería el cambiar a un biológico con una diana terapéutica distinta, en este caso se realizó el cambio por otro anti-TNF α , presentando buenos resultados. Esto se ha observado en otros trabajos de pacientes con enfermedades autoinmunes ⁴¹, demostrando así que la ausencia de respuesta a un anti-TNF α no condiciona la falta de respuesta a otro anti-TNF α . Esto puede deberse a que los anti TNF α no actúan exactamente mediante el mismo mecanismo.

El empleo de terapias biológicas no está exento de riesgos por lo que, igual que con otros fármacos, hay que tener en cuenta la aparición de reacciones adversas. Se han descrito reacciones paradójicas consecuencia del tratamiento con los mismos. La mayoría de autores coinciden en que el fármaco más implicado es infliximab, seguido en algunos estudios de etanercept mientras que otros señalan a adalimumab como segundo fármaco más desencadenante.

En el estudio de Ko et al ⁴², en el que participaron 127 pacientes etanercept fue el segundo fármaco más implicado (27,6%) y en tercer lugar, adalimumab (17,3%). Esto

coincide con los resultados de estudios previos como el de Wollina U et al ⁴³, en el que se incluyeron 120 pacientes siendo etanercept el segundo más frecuente (30,8%) seguido de adalimumab (21,7%). Sin embargo, en el estudio realizado por Collamer et al ⁴⁴ en el que participaron 207 pacientes adalimumab fue el segundo fármaco más implicado (22%) seguido de etanercept (19%). Siendo en todos los estudios infliximab el fármaco más implicado.

Estos porcentajes pueden explicarse por la utilización de los mismos, ya que los anti-TNF α fueron los primeros fármacos biológicos en aparecer y también los más prescritos, explicándose así su mayor implicación en la aparición de reacciones paradójicas psoriasiformes. Cabe destacar que se incluyen dentro de la ficha técnica como reacciones adversas frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$) con adalimumab e infliximab y como reacción adversa poco frecuente ($>1/1000$ a $<1/100$) con etanercept,

Se han descrito casos de reacción paradójica psoriasiforme de cualquier forma clínica y localización de psoriasis, siendo la psoriasis pustulosa palmoplantar y la psoriasis en placas las más prevalentes.

En el estudio de López-Robles et al ⁴⁵ se analizaron a 450 pacientes, se observó que la lesión más común fue la psoriasis pustulosa palmoplantar en el 71,3% de los casos. En el estudio de Ko et al ⁴² en el que se analizaron 127 casos, se observó psoriasis pustulosa palmoplantar en el 40,5% de los casos y psoriasis en placas en el 33,1%. Del mismo modo, en el estudio de Collamer et al ⁴⁴ en el que se analizaron 207 casos, apareció psoriasis pustular en el 56% de los casos, psoriasis en placas en el 50% y lesiones guttata en el 12%, mientras que el 15% experimentaron más de un tipo de lesión.

En nuestro estudio se han descrito dos reacciones paradójicas, una con infliximab y otra con adalimumab. La reacción paradójica con infliximab ya descrita previamente, apareció en forma de exacerbación en forma de psoriasis pustulosa. La reacción paradójica con adalimumab apareció en una paciente, en la que también fue una exacerbación de psoriasis previa en forma de psoriasis pustulosa a las 12 horas de poner tratamiento con el mismo. El hecho de que apareciera el mismo número de reacciones paradójicas con ambos fármacos se debe a que un mayor número de nuestros pacientes estaban tratados con adalimumab (28) frente a infliximab (7), si ajustáramos, con adalimumab presentarían reacción paradójica un 3,5% de pacientes frente a un 14,2% con infliximab. Coincidiendo con los resultados observados en otros estudios, como el de Collamer et al ⁴⁴.

Las reacciones infusionales constituyen el principal problema en la administración de infliximab. Las reacciones a la infusión se han descrito en un 3,8-27% de los casos, aunque la mayoría de los casos leves.

Reich et al ⁴⁶ realizaron un estudio para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia continua vs intermitente con infliximab. Se asignaron aleatoriamente a los pacientes con psoriasis moderada-grave en dos grupos: 222 recibieron tratamiento continuo cada 8 semanas y 219 recibieron terapia intermitente. Se concluyó que en pacientes con psoriasis moderada-grave la terapia continua con infliximab es más efectiva que la terapia intermitente. El tratamiento intermitente no se recomienda por su mayor tasa de reacciones de infusión, desarrollaron reacciones de infusión graves un 4% de pacientes con terapia intermitente frente a <1% en el grupo de tratamiento continuo.

De igual modo, en los casos revisados en el estudio realizado por Menter et al ⁴⁷ se observó una menor eficacia de la terapia intermitente respecto a la terapia continua. Esto se vio reflejado tanto en la tasa de respuesta PASI 75 (38,1% frente a 54,5%) como en la respuesta PASI 90 (10,4% frente a 34,3%). También fue superior la tasa de reacciones de infusión (9,2% frente a 6,2%).

En nuestro estudio se han descrito 3 casos de reacciones infusionales, todas ellas con infliximab, una en terapia continua (caso descrito previamente) y dos en terapia intermitente. La aparición de reacciones infusionales pueden explicarse por la inmunogenicidad del fármaco, que da lugar a la formación de anticuerpos dirigidos contra el mismo dando lugar a una pérdida de respuesta. La mayoría de los estudios, coincidiendo con nuestros resultados, describen una mayor tasa de reacciones infusionales en terapia intermitente. El hecho de que apareciera un caso con terapia continua puede explicarse por la presencia de comorbilidades (síndrome metabólico) en la paciente, así como una psoriasis grave de larga evolución presentando en varias ocasiones PASI > 30 y con mala adherencia al tratamiento.

En este estudio se incluye el primer caso de sarcoma de Kaposi asociado al tratamiento con etanercept ⁴⁸. Se han descrito casos de SK con el uso de otras terapias inmunosupresoras como corticoides, rituximab, metotrexato, infliximab o adalimumab. Esto puede explicarse ya que estos pacientes presentan distintas comorbilidades asociadas, además del compromiso del sistema inmune y si a ello se suma la presencia de fármacos biológicos que lo inhiben estamos frente a pacientes muy susceptibles a infecciones y cáncer.

Herculano et al ⁴⁹, describieron un caso de SK en paciente varón de 63 años VIH - con brote de colitis ulcerosa que precisó tratamiento con corticoides sistémicos. Al realizar la colonoscopia se observaron en sigma múltiples lesiones polipoideas no presentes en exámenes previos, cuya histología era sugestiva de SK, que fue confirmada por la inmunohistoquímica positiva para VHH-8. En la literatura inglesa se han publicado otros 12 casos describiendo SK en paciente VIH negativo con brote de colitis ulcerosa que habían requerido tratamiento con corticoides sistémicos.

Jerdan et al ⁵⁰, describieron otro caso de SK en paciente varón de 52 años con púrpura trombótica trombocitopénica que desarrolló lesiones cutáneas violáceas en brazos, dorso de las manos, piernas y planta del pie mientras estaba siendo tratado con rituximab y prednisona. La biopsia e inmunohistoquímica de las lesiones resultaron positivas para VHH8 siendo diagnósticas de SK.

La presencia de ciertas comorbilidades como la neuropatía desmielinizante representa una contraindicación para el uso de agentes anti-TNF α . La relación causal entre el anti TNF α y la inducción de enfermedad desmielinizante no está clara. Aunque hasta el momento los datos de farmacovigilancia no han mostrado asociación entre anti TNF α y enfermedad desmielinizante, la guía actual de la British Association of Dermatologists recomienda evitarlos en pacientes con antecedentes de enfermedad desmielinizante o en aquellos con un familiar de primer grado, basándose en numerosos casos de exacerbaciones de esclerosis múltiple ⁵¹.

Por ello, dada la incertidumbre, las guías sugieren evitarlos en pacientes con esclerosis múltiple. Esto se ve reforzado por la literatura y teniendo en cuenta que existen alternativas de fármacos biológicos como el ustekinumab, el riesgo sería inaceptable. Las guías europeas recientes recomiendan el uso de ustekinumab en caso de enfermedad desmielinizante concomitante ⁵².

En este estudio un paciente en tratamiento con etanercept desarrolló dicha comorbilidad lo que conllevó a su retirada y sustitución por ustekinumab, con buena respuesta posteriormente. El desarrollo de dicha comorbilidad queda reflejado en la ficha técnica del fármaco como reacción adversa rara.

En el estudio retrospectivo de De la Cueva et al ⁵³ llevado a cabo en 130 pacientes con psoriasis tratados con adalimumab y etanercept (65 pacientes con cada fármaco) se objetivó una positivización de los ANA, del 12 al 37% con etanercept y del 25 al 50% con adalimumab.

Del mismo modo, en el estudio de Oter-López et al ⁵⁴ realizado sobre una cohorte de 121 pacientes en tratamiento con adalimumab y etanercept también se observó un aumento significativo en la positivización de los ANA. Ambos estudios concluyen que a pesar de la positivización de los ANA ningún paciente desarrolló enfermedades autoinmunes, ni tampoco se observa correlación con la efectividad del tratamiento ni con la aparición de efectos adversos.

Estos resultados coinciden con nuestro estudio, en el que se observó la positivización de los ANA en un paciente en tratamiento con adalimumab, sin afectar a la efectividad del tratamiento y sin desarrollar conectivopatías autoinmunes.

Atendiendo a la persistencia media de cada fármaco, se puede observar que el tiempo durante el cual un paciente recibe un determinado fármaco puede no ser significativo para valorar la respuesta del mismo. Esto queda reflejado en que la mayor persistencia la presenta etanercept (4,63 años) y sólo 5 pacientes llevan este tratamiento desde el inicio del biológico. De todos los pacientes tratados con etanercept el 47,4% presentaron buena respuesta y 52,6% fracaso terapéutico (bien fuera por fallo primario, secundario o efectos adversos).

En contraposición con adalimumab cuya persistencia es menor, de 3,46 años, y 15 pacientes están en tratamiento con el mismo desde el principio presentando 60,7% buena respuesta y 39,3% fracaso terapéutico.

En el estudio de Egeberg et al ⁵⁵, en el que se examinó la seguridad, la eficacia y la supervivencia de distintos biológicos (adalimumab, etanercept, infliximab, secukinumab y ustekinumab) en 2161 pacientes se observó que ustekinumab fue el fármaco con mayor supervivencia y secukinumab fue el biológico con menor supervivencia aunque presentó la mayor proporción de respuesta PASI 100 ($p < 0,0001$) y el inicio de acción más rápido. Además, estos resultados obtenidos con secukinumab tienen que interpretarse con cautela ya que a pesar de que se evaluaron a 196 pacientes, sólo 42 eran pacientes naïve, lo que podría explicar esto.

Por todo ello, a pesar de que la supervivencia puede ser un medidor de éxito de la terapia biológica, no ha de ser el único medidor de la efectividad del tratamiento. Ya que una menor supervivencia del fármaco puede deberse a causas positivas (como la remisión) o a causas negativas (efectos adversos o falta de efectividad) coincidiendo con el artículo de Dávila Seijó et al ⁵⁶, quien propone que la mejor manera de medir la seguridad es dar a conocer la tasa de efectos adversos y para evaluar la efectividad medir la respuesta PASI.

5. CONCLUSIONES

- Los fármacos biológicos son una buena alternativa para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave que no ha respondido a otros tratamientos como fototerapia, metotrexato, ciclosporina o acitretina.
- Hay que realizar un correcto despistaje para minimizar el riesgo de infecciones y detectar diversas enfermedades que contraindiquen su uso.
- Al ser fármacos inmunosupresores se han descrito la aparición de neoplasias, entre ellas el sarcoma de Kaposi, debiendo realizar biopsias cutáneas ante la mínima sospecha para obtener el diagnóstico.
- Se han descrito reacciones paradójicas consecuencia del tratamiento con los mismos, lo que obliga a recibir tratamientos más o menos intensos o incluso a cambiar de fármaco biológico.
- La adherencia al tratamiento puede ser un buen indicador del éxito del mismo, aunque deben tenerse en cuenta otros aspectos como la tasa de efectos adversos o la respuesta PASI.

6. ICONOGRAFÍA

Todas las imágenes de los pacientes, así como los casos clínicos, han sido obtenidos de la consulta monográfica de psoriasis de la Dra Simal Gil del Centro de Especialidades Médicas Ramón y Cajal de Zaragoza.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, De la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos. Consideraciones de eficacia y selección del tratamiento. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104(8):694-709
2. Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun.* 2010;34(3):314-21

3. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(8)
4. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Hauksson VB, Upmanyu R, et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA–Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol*. 2003;148(2):233–5
5. Camp RDR. Updates from the Third International Congress on Psoriasis: From gene to clinic. *Br J Dermatol*. 2003;148:878-884
6. Fan X, Yang S, Huang W, Wang ZM, Sun LD, Liang YH, et al. Fine mapping of the psoriasis susceptibility locus PSORS1 supports HLA-C as the susceptibility gene in the Han Chinese population. *PLoS Genet*. 2008;4(3)
7. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263–271
8. Boada A, Domingo H, Ribera M. Eritrodermia. *Piel*. 2007;22(1):7-12
9. Orellana A, Padilla MC, Peralta ML. Frecuencia de onicomycosis en pacientes con psoriasis y alteraciones ungueales. *Dermatol Rev Mex*. 2012;56(2):109-114
10. Llamas-Velasco M, de la Cueva P, Notario J, Martínez- Pilar L, Martorell A, Moreno-Ramírez. Psoriasis moderada. Propuesta de definición. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(10)
11. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. Abordaje integral de la comorbilidad del paciente con psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(Supl 1):1-64
12. Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Hernanz JM, et al. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis. Spanish Psoriasis Group* of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:277-86
13. American Academy of Dermatology Work Group. Menter A, Korman NJ, et al. 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(1):137–74.

14. Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC, et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol*. 2012;148(1):95-102
15. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(1):114–35
16. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maitre M, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(Suppl3):22-31
17. Beani JC, Jeanmougin M. Narrow-band UVB therapy in psoriasis vulgaris: good practice guideline and recommendations of the French Society of Photodermatology. *Ann Dermatol Venereol*. 2010;137(1):21-31
18. Carrascosa JM, De la Cueva P, Ara M, Puig L, Bordas X, Carretero G, et al. Methotrexate in moderate to severe psoriasis: Review of the literatura and expert recommendations. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(3):194-206
19. Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1049-60
20. Czarnecka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A. The possibilities and principles of methotrexate treatment of psoriasis – the updated knowledge. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31(6):392–400
21. Leis- Dosil VM, Prats-Caelles I. Practical management of immunosuppressants in dermatology. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109(1):24-34
22. Nijsten TE, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:644-50
23. Rønholt K, Iversen L. Old and new biological therapies for psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2297

24. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303:1-10
25. Reich K, Wozel G, Zhemg H, van Hoogstraten HJ, Flint L, Barker J. Efficacy and safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of a randomized, long-term extension trial. *Br J Dermatol.* 2013;168(6):1325-34
26. 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(4)
27. Piaserico S, Cazzaniga S, Chimenti S, Guiannetti A, Maccarone M, Picardo M, et al. Efficacy of switching between tumor necrosis factor-alfa inhibitors in psoriasis: results from the Italian Psocare registry. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):257-62
28. Ruiz J, Alonso V, Catena P, Roustán G. Experiencia de utilización de agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. *Rev OFIL.* 2015;4:223-30
29. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten Primaria.* 2009;41:342-8
30. Connor V. Anti- TNF therapies: a comprehensive analysis of adverse effects associated with immunosuppression. *Rheumatol Int.* 2011;31(3):327-37
31. Pallavicini FB, Caporali R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Bazzani C, Gorla R, et al. Tumour necrosis factor antagonist therapy and cancer development: analysis of the LORHEN registry. *Autoimmun Rev.* 2010;9(3):175-80
32. Navarro R, Daudén E. Reacciones psoriasiformes paradójicas durante el tratamiento con terapia anti-factor de necrosis tumoral. Manejo clinic. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(8):752-61
33. Simal E, García RI, Morales AM, Porta N, Baldellou R, Zubiri ML, et al. Reacción paradójica con etanercept y posteriormente con secukinumab en pacientes con psoriasis grave. En: 2º Congreso Nacional de psoriasis. Reunión del grupo de psoriasis de la AEDV. Madrid: Grupo de Trabajo de Psoriasis; 2017

34. Hägg D, Sundström A, Eriksson M, Schmitt-Egenlf M. Severity of psoriasis differs between men and women: a study of the clinical outcome measure Psoriasis Area Severity Index (PASI) in 5438 Swedish register patients. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(4):583-90
35. Na SJ, Jo SJ, Youn JI. Clinical study on psoriasis patients for past 30 years (1982-2012) in Seoul National University Hospital Psoriasis Clinic. *J Dermatol.* 2013;40(9):731-5
36. Ponce-Rodríguez MS, Mendoza R. Clinical-epidemiological characteristics of psoriasis patients in a national hospital. *Dermatol Perú.* 2012;22(3):144-50
37. Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Smandía JA. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:867-73
38. Ejaz A, Raza N, Iftikhar N, Iftikhar A, Farooq M. Presentation of early onset psoriasis in comparison with late onset psoriasis: a clinical study from Pakistan. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75(1):36-40
39. Ferrándiz C, Ferrándiz-Pulido C. Psoriasis infantil. Particularidades y aspectos terapéuticos. *Piel.* 2008;23(9):503-10
40. Weigle N, McBane S. Psoriasis. *Am Fam Physician.* 2013;87(9):626-33
41. Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Venetsanopoulou AI, Georgiadis AN, et al. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab. A comparative controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:257-60.
42. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: A review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat.* 2009;20:100-8.
43. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schonlebe J, Kostler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: First 120 cases from the literatura including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9:1-14.
44. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: Clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:233-40.

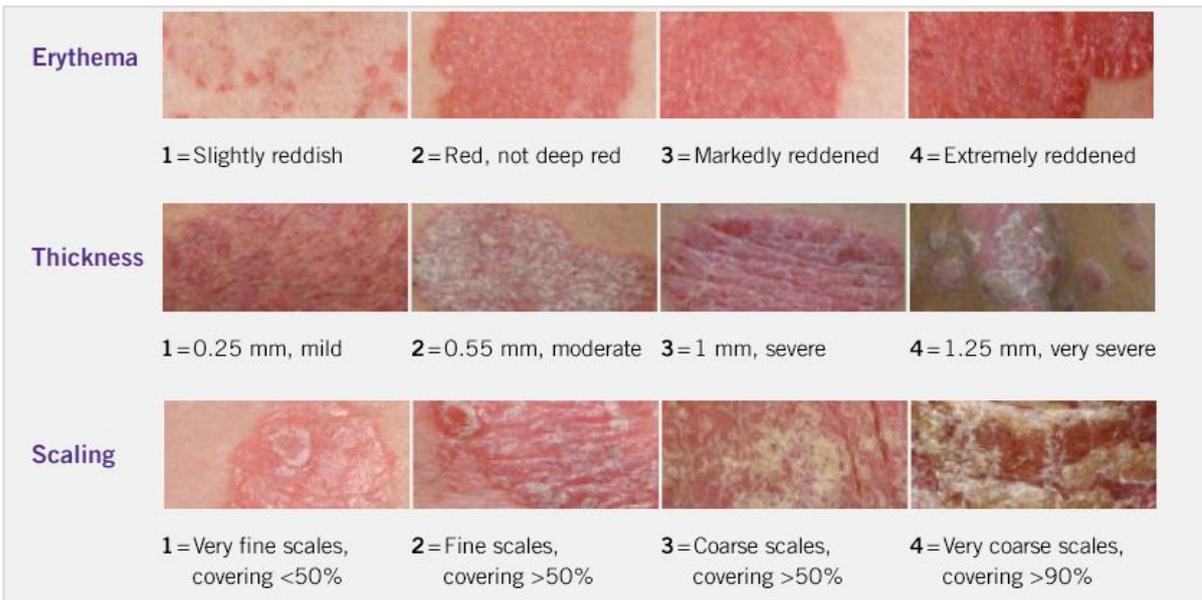
45. López-Robles A, Queiro R, Alperi M, Alonso S, Riestra JL, Ballina J. Psoriasis and psoriasiform lesions induced by TNF antagonists: the experience of a tertiary care hospital from northern Spain. *Rheumatol Int.* 2012;32(12):3779-83
46. Reich K, Wozel G, Zheng H, van Hoogstraten HJ, Flint L, Barker J. Efficacy and safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of a randomized, long-term extension trial (RESTORE 2). *Br J Dermatol.* 2013. 168(6):1325-34
47. Menter A, Feldman S, Weinstein G, 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; 56:1-15
48. Simal E, Cerro PA, Torrecilla N, García-Felipe R, Morales A, Gilaberte Y, et al. Sarcoma de Kaposi iatrogénico en un paciente con psoriasis: un riesgo para la terapia biológica. En: 3^{er} Congreso Nacional de psoriasis. Reunión del grupo de psoriasis de la AEDV. Madrid: Grupo de Trabajo de Psoriasis; 2018
49. Herculano R, Barreiro P, Hann A, Chapim I, Bispo M, Santos S, et al. Drug-induced colonic Kaposi's sarcoma in a HIV-negative patient with ulcerative colitis: a case report and review of the literatura. *Int J of Colorectal Dis.* 2014;29:1441-2
50. Jerdan K, Brownell J, Singh M, Braniecki M, Chan L. A case report of iatrogenic cutaneous Kaposi sarcoma due to rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Oncol.* 2017;56(1):111-3
51. Mahil SK, Andrews TC, Brierley C, Barker JN, Smith CH. Demyelination during tumour necrosis factor antagonist therapy for psoriasis: a case report and review of the literatura. *J Dermatolog Treat.* 2013;24(1):38-49
52. Hanley T, Handford M, Lavery D, Yiu Z. Assessment and monitoring of biologic drug adverse events in patients with psoriasis. *Psoriasis.* 2016;6:41-54
53. De la Cueva P. Tumor necrosis factor inhibitors, antinuclear antibodies, and autoimmunity in patients with psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2017
54. Oter-López B, Llamas-Velasco M, Sánchez-Pérez J, Dauden E. Induction of autoantibodies and autoimmune diseases in patients with psoriasis receiving tumor necrosis factor inhibitors. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:4445-56

55. Egeberg A, Ottosen MB, Gniaadecki R, Broesby-Olsen S, Dam TN, Bryld LE. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018;178(2):509-19
56. Dávila-Sejjo P, García-Doval I. El análisis de supervivencia no es un buen método para evaluar la seguridad o la efectividad de los tratamientos sistémicos en psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(1):3-5

ANEXO 1

PSORIASIS AREA SEVERITY INDEX (PASI)

| | |
|---|--|
| Head and Neck Enter skin area involved (palm method) as well as redness, thickness and scale grades for the head and neck . SKIN AREA INVOLVED: <input type="text" value="0"/> palms REDNESS: <input type="text" value="0"/> THICKNESS: <input type="text" value="0"/> SCALE: <input type="text" value="0"/> | Trunk Enter skin area involved (palm method) as well as redness, thickness and scale grades for the trunk . Include axillae and groin. SKIN AREA INVOLVED: <input type="text" value="0"/> palms REDNESS: <input type="text" value="0"/> THICKNESS: <input type="text" value="0"/> SCALE: <input type="text" value="0"/> |
| Upper Extremities Enter skin area involved (palm method) as well as redness, thickness and scale grades for the arms . SKIN AREA INVOLVED: <input type="text" value="0"/> palms REDNESS: <input type="text" value="0"/> THICKNESS: <input type="text" value="0"/> SCALE: <input type="text" value="0"/> | Lower Extremities Enter skin area involved (palm method) as well as redness, thickness and scale grades for the legs . Include buttocks. SKIN AREA INVOLVED: <input type="text" value="0"/> palms REDNESS: <input type="text" value="0"/> THICKNESS: <input type="text" value="0"/> SCALE: <input type="text" value="0"/> |



| Paciente | Superficie Corporal | X | Eritema (0-4) | + Descamación (0-4) | + Induración (0-4) |) X | Superficie Afectada (0-6) | = | Indice |
|----------------|---------------------|---|--|---------------------|--------------------|-----|---------------------------|---|--------------------------------|
| Cabeza | 0,1 | X | (<input type="text"/> + <input type="text"/> + <input type="text"/>) | | | X | <input type="text"/> | = | <input type="text" value="0"/> |
| Brazos | 0,2 | X | (<input type="text"/> + <input type="text"/> + <input type="text"/>) | | | X | <input type="text"/> | = | <input type="text" value="0"/> |
| Tronco | 0,3 | X | (<input type="text"/> + <input type="text"/> + <input type="text"/>) | | | X | <input type="text"/> | = | <input type="text" value="0"/> |
| Piernas | 0,4 | X | (<input type="text"/> + <input type="text"/> + <input type="text"/>) | | | X | <input type="text"/> | = | <input type="text" value="0"/> |
| | | | | | | | | | = |
| P A S I | | | | | | | | | <input type="text"/> |