



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Máster

# **Experiencia en el uso de biológicos como tratamiento para la psoriasis en un hospital de tercer nivel y persistencia terapéutica.**

### **Autor**

Miguel Fernando García Gil.  
Residente de Dermatología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

### **Director**

Dr. Mariano Ara Martín  
Jefe del Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Clínico  
Universitario Lozano Blesa

Master de Iniciación a la Investigación en Medicina

Universidad de Zaragoza

2017

# ÍNDICE

1. Resumen del trabajo
2. Introducción: finalidad, revisión bibliográfica y antecedentes
3. Objetivos del trabajo
4. Metodología y plan de trabajo
5. Resultados
6. Discusión y conclusiones
7. Beneficios y limitaciones del trabajo
8. Aspectos éticos y conflictos de interés
9. Bibliografía

## **1. Resumen del trabajo**

### **- Investigadores:**

Miguel Fernando García Gil, residente de segundo año de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

Mariano Ara Martín Jefe del Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza

### **-Título del proyecto:**

Experiencia en el uso de biológicos como tratamiento para la psoriasis en un hospital de tercer nivel y persistencia terapéutica.

### **-Resumen:**

Mostrar la experiencia de un hospital de tercer nivel en el uso de fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis, describiendo las características de los pacientes, el perfil de utilización de los biológicos y los resultados de su utilización. Se evaluará especialmente la persistencia de los distintos fármacos biológicos dada la importancia en el coste final de las distintas terapias cuando se utiliza como criterio de eficacia.

### **-Project title:**

Experience in the use of biological as treatment for psoriasis in a third level hospital and therapeutic persistence.

### **-Summary:**

To show the experience of a third-level hospital in the use of biological drugs for the treatment of psoriasis, describing the characteristics of patients, the profile of the use of biologicals and the results of their use. The persistence of the different biological drugs is especially valued given the importance in the final cost of the different therapies when used as an efficacy criterion

## **2. INTRODUCCIÓN**

La psoriasis es una enfermedad de alta prevalencia en la población, en torno a 1,5-5% en países occidentales según diversos estudios<sup>1</sup>, que tiene un importante impacto psicosocial<sup>2</sup>, afecta a la calidad de vida de los pacientes<sup>3</sup> y es un factor de riesgo para presentar otras patologías<sup>4</sup> y por tanto la vemos asociada frecuentemente a diversas comorbilidades. A todo ello hay que sumar el importante impacto económico que tiene el tratamiento de la misma<sup>5</sup> llegando a suponer un 80-95% del presupuesto en farmacia de las unidades de Dermatología.<sup>6</sup>

La mayoría de pacientes son tratados por su médico de atención primaria o en consultas de dermatología general. Sin embargo en los últimos años, dado el gran desarrollo de la terapéutica, han surgido en España como en otros países unidades dentro de los servicios de Dermatología especializados en esta patología para el estudio y tratamiento de la misma. En las unidades monográficas de psoriasis es frecuente encontrar pacientes de mayor dificultad para el manejo terapéutico que frecuentemente requieren de la utilización de fármacos biológicos o con formas más graves y extensas. Este estudio surge de la necesidad de conocer en profundidad estas unidades de dermatología.

### **Sobre la psoriasis y su patogenia:**

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel de etiología autoinmune. Como hemos comentado tiene una alta prevalencia en nuestro medio, la incidencia es similar en ambos sexos<sup>7, 8</sup> pero tiene distinta incidencia según razas siendo más frecuente en países occidentales. Se le atribuye un componente poligénico a esta enfermedad. Los antígenos leucocitarios humanos (HLA) que se han asociado son el HLA-Cw-6, HLA-B13, HLA-B17 y el HLA- Bw57.<sup>9</sup>

La máxima prevalencia se encuentra entre los 20–50 años.<sup>10</sup> La desarrollada a edad temprana predice mayor gravedad y persistencia de la enfermedad asociándose normalmente a antecedentes familiares.<sup>11</sup>

Entre los factores desencadenantes se encuentran: el traumático (fenómeno de Koebner), infecciones (infección estreptocócica), estrés y fármacos como los betabloqueantes, AINES, el litio, los antipalúdicos u otros antihipertensivos.

La patogenia se atribuye a una alteración citogenética de los queratinocitos que llevan a un acortamiento del ciclo celular. También se ha asociado a los linfocitos TCD8+ que representan la población predominante en las lesiones.<sup>12</sup> El mantenimiento de las lesiones se atribuye a una constante respuesta inmunitaria autorreactiva.<sup>13</sup>

En la psoriasis se involucran múltiples citoquinas y factores de crecimiento. Entre ellas se han relacionado con la patogénesis las siguientes: TNF $\gamma$ <sup>14,15</sup> TNF $\alpha$ <sup>16</sup>, IL-2<sup>17</sup>, IL-6<sup>18</sup>, IL-15<sup>19</sup>, IL-17<sup>20</sup>, IL-19, IL-20, IL-22<sup>21</sup>, IL-21<sup>22</sup>, IL-23<sup>23,24,25</sup> y quimioquinas como MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, I-TAC/CXCL11 y MIP-3 $\alpha$ /CCL20.<sup>26,27</sup> Todas estas moléculas se postulan como posibles dianas terapéuticas y algunas de ellas ya lo son para algunos fármacos que se prescriben en las consultas a día de hoy.

Las lesiones cutáneas de psoriasis características son pápulas o placas eritemato-descamativas. La localización suele ser en codos, rodillas, región sacro-glútea, cuero cabelludo, palmas y plantas. También es frecuente la asociación de onicopatia. Respecto a las variedades de psoriasis que existen, son dos principalmente; la psoriasis inflamatoria y eruptiva (lesiones pequeñas y con tendencia a la resolución espontánea como la psoriasis guttata) y la psoriasis en placas crónica estable. Existen otras formas de psoriasis como la palmo-plantar, pustulosis palmo-plantar, psoriasis pustular generalizada, la eritrodérmica o la artropatía psoriásica.

En la anatomía patológica se puede apreciar acantosis, hiperqueratosis paraqueratósica, células inflamatorias en la dermis y epidermis así como un aumento de las mitosis de los queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales.

El ácido úrico aumenta en el 50% de los pacientes incrementándose en función del grado de enfermedad y disminuyendo debido a la eficacia del tratamiento.<sup>28</sup>

Los pacientes pueden desarrollar una artritis psoriásica siendo esta una artropatía inflamatoria asociada a psoriasis que frecuentemente es seronegativa para el factor reumatoide.<sup>29,30</sup> Afecta a mujeres y hombres por igual, afectando las articulaciones interfalangicas distales, mostrando una distribución asimétrica de la artritis, presencia de dactilitis y entesitis, afectación del esqueleto axial, asociación con el antígeno de histocompatibilidad (HLA) B27, y presencia de manifestaciones extra-articulares típicas lo que hace que se englobe dentro de las espondiloartritis.<sup>31,32</sup> Para su diagnóstico se utilizan actualmente los criterios CASPAR<sup>33</sup> (Classification criteria for Psoriasis Arthritis).

La incidencia y prevalencia reales de la artritis psoriásica no se conocen con total certeza.<sup>31</sup> Un estudio británico reciente que usó los criterios CASPAR estimó una prevalencia de artritis psoriásica en pacientes con psoriasis del 13,8%.<sup>34</sup> Sin embargo la prevalencia es muy variable entre estudios encontrándose en otros entre el 6 y el 42%.<sup>35, 36</sup>

La afectación dermatológica puede ser muy variable entre pacientes. Para evaluar la gravedad existen distintas escalas como: Body Surface Area (BSA), Physician's Global Assessment (PGA), Investigator's Global Assessment (IGA) modificado, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Self administered Psoriasis Area and Severity Index (SAPASI) o Psoriasis Assessment Severity Score (PASS). En la mayoría de dichas escalas se mide la extensión de la enfermedad y características de las lesiones psoriásicas como el eritema, descamación o infiltración de las mismas.<sup>37</sup>

### **Tratamiento de la psoriasis:**

Cuando se pauta tratamiento se tiene en cuenta la edad del paciente, el tipo de psoriasis, la zona comprometida, grado de compromiso (localizada <5% y generalizada >30%), tratamiento previo y enfermedades asociadas. Asimismo existen directrices de la Academia Española de Dermatología y Venereología que muestran las recomendaciones terapéuticas en psoriasis moderada-grave, el uso de fármacos biológicos así como el tratamiento en localizaciones de difícil manejo.<sup>38, 39</sup>

### **Tratamiento tópico:**

La mayoría de los casos de psoriasis se tratan de forma tópica. Aunque el incumplimiento terapéutico en muchos casos es elevado, llegando a un 40%,<sup>40</sup> porque requiere mucho tiempo o son estéticamente inaceptables. Entre los tratamientos utilizados en esta patología se encuentran los siguientes:

- Los corticoides tópicos constituyen la primera línea para la psoriasis leve-moderada, en zonas de flexión y genitales. Este tratamiento produce taquifilaxia a largo plazo y puede ocasionar efecto rebote si se suprime. También producen atrofia dérmica.
- La vitamina D3 regula el crecimiento celular como el calcipotrieno (calcipotriol), tacacitol y el maxacalcitol. La eficacia del calcipotrieno no disminuye a largo plazo.<sup>41</sup> Además combinándola con corticoides se maximiza el efecto minimizando la atrofia cutánea por los corticoides.
- La antralina (ditranol) también inhibe la proliferación de los queratinocitos. Los efectos secundarios más frecuentes son las dermatitis de contacto irritativas y la tinción que producen.
- El alquitrán de hulla se encuentra en desuso por sus efectos secundarios, ser estéticamente desagradable y tener propiedades carcinogénicas.

- El tazaroteno, retinoide de tercera generación que reduce las escamas y el espesor de las placas pero no disminuye el eritema por lo que se suele combinar con corticoides tópicos o fototerapia UVAB.
- Inhibidores tópicos de la calcineurina como pimecrolimus y tacrolimus no son efectivos en la psoriasis en placas<sup>42</sup> pero sí lo son en la psoriasis invertida ofacial.
- El ácido salicílico es un queratolítico que disminuye la descamación por lo que mejora la absorción de otros agentes farmacológicos.
- Emolientes que previenen la desecación. La adición de urea mejora la hidratación.
- Fototerapia: produce depleción de las células T, apoptosis y cambio de respuesta Th1 a Th2. La luz ultravioleta B (290-320nm) se utiliza hasta la remisión o falta de mejoría manteniendo un eritema mínimamente perceptible. La fototerapia UVB de banda estrecha (312nm) es superior a la banda convencional.<sup>43, 44</sup> La luz UVA (PUVA) con psoralenos es igual de efectiva, sin embargo se ha demostrado que es menos conveniente por sus efectos secundarios.<sup>45</sup> El láser excimero monocromático puede liberar dosis de luz supraeritemogena hacia la piel lesionada de manera focal.

### **Agentes sistémicos:**

Cuando el tratamiento tópico no es efectivo o la enfermedad es de gravedad moderada-grave se pueden utilizar fármacos sistémicos. Entre los principales fármacos sistémicos utilizados en la psoriasis se encuentran los siguientes:

- Metrotexate: es muy efectivo para la psoriasis en placas crónica<sup>46</sup> y está indicado a largo plazo en formas graves de psoriasis. Produce fibrosis hepática, mielodepresión, náuseas, neumonitis, etc.
- Acitetrina: retinoide sistémico de segunda generación. Las que mejor responden son la psoriasis pustulosa y la eritrodérmica. La mayoría recidiva dentro de los 3 meses tras discontinuar tratamiento. Como efectos secundarios produce pérdida de cabello y paroniquia.
- Ciclosporina A: especialmente útil en psoriasis muy diseminada e inflamatoria o eritrodérmica. Produce nefrotoxicidad no reversible y neurotoxicidad.
- Estériles del ácido fumárico con el que se pueden hacer terapias prolongadas o intermitentes. No tiene fenómeno de rebote.
- Corticoides sistémicos que tienen el inconveniente de que producen fenómeno rebote. Se puede usar en psoriasis eritrodérmica o en la pustulosa generalizada fulminante.
- Hidroxiurea: 50% de los pacientes con mejoría presentan toxicidad en medula ósea. La anemia megaloblástica es frecuente. También aparecen reacciones cutáneas.

## **Tratamientos biológicos:**

En los últimos años gracias a los avances de biología molecular han surgido las terapias biológicas dirigidas. Estas actúan en dianas terapéuticas que son importantes en la patogenia de la psoriasis.

Existen tres tipos de agentes biológicos: las citoquinas humanas recombinantes, las proteínas de fusión y anticuerpos monoclonales que pueden ser diméricos o humanizados. Tienen riesgo de inmunosupresión, reacciones por la infusión y formación de anticuerpos.

Entre los principales fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis se encuentran los siguientes:

-Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa:

- Infliximab: anticuerpo monoclonal químérico.
- Etanercept: proteína de fusión recombinante humana.
- Adalimumab y golimumab (este último indicado solo en artritis psoriásica): son anticuerpos monoclonales IgG1 humanos recombinantes.

Todos ellos son bien tolerados. Infliximab y adalimumab son ligeramente más efectivos que etanercept.<sup>47, 48</sup>

-Anti-P40 (antagonista de la interleucina-12 y de la interleucina-23):

- Ustekinumab: anticuerpo monoclonal humano que se une a la subunidad p40 compartida de la IL-12 y IL-23. Se ha demostrado la superioridad frente a etanercept.<sup>49,50</sup>

-Anti-interleuquina 17:

- Secukinumab: es un anticuerpo monoclonal recombinante, íntegramente humano, selectivo a la interleuquina (IL) 17A.
- Ixekizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante selectivo contra la (IL-17A).

- Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4)

- Apremilast: es un inhibidor de la PDE-4. La inhibición de la PDE-4 resulta en un aumento intracelular de los niveles de adenosin-monofostato cíclico (AMPc), modulando la expresión de citoquinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral

[TNF]- $\alpha$ , interleukina [IL]-23, IL-17, entre otras). El AMPc también regula los niveles de ciertas citoquinas antiinflamatorias, como la IL- 10.

-Efalizumab: anti Cd11a. Retirado tras demostrar un aumento de la incidencia de leucopatía multifocal progresiva.

Antes de iniciar una terapia biológica se deberá descartar infección activa, tuberculosis, neoplasias, insuficiencia cardiaca, enfermedades desmielinizantes, pulmonares, virus de hepatitis B y C o alteraciones hematológicas entre otras e individualizar el tratamiento en función de las características de cada paciente.

Un concepto nuevo que ha surgido en la terapéutica de la psoriasis es la persistencia de los fármacos biológicos. Se trata de una tasa que mide el porcentaje de pacientes que continúan con el fármaco inicial al final del estudio y no han requerido cambio de fármaco biológico y es una forma de medir el éxito de una terapia. Al respecto existen diversos estudios pero todavía se requiere más evidencias al respecto.<sup>51,52</sup> Motivo por el cual se analiza este parámetro en este estudio.

Entre los grupos de investigación afines a este proyecto se encuentran los siguientes:

- “Psoriasis”. Investigador principal: Mariano Ara Martín. GIIS A002 del IIS de Aragón
- “Grupo español de Psoriasis” de la AEDV con los siguientes coordinadores: Francisco Vanaclocha Sebastián, Lluis Puig Sanz y Gregorio Carretero Hernández.

### **3. OBJETIVOS DEL TRABAJO**

Se enumeran a continuación los objetivos del presente proyecto de investigación:

- Describir las características de los pacientes de la consulta monográfica de psoriasis.
- Obtener el perfil de uso de fármacos sistémicos y biológicos para el tratamiento de la psoriasis.
- Hallar los resultados de la utilización a través de escalas validadas.
- Conocer el tiempo de eficacia del fármaco biológico. Tiempo de persistencia de los distintos biológicos.

#### **4. METODOLOGIA Y PLAN DETRABAJO**

El tipo de estudio empleado es una cohorte de pacientes procedentes de la consulta monográfica de psoriasis del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza desde el año 2005. Se han ido incluyendo los datos de forma consecutiva con análisis retrospectivo de los datos obtenidos.

No se han aplicado criterios de exclusión para edad, sexo, raza u otra característica de los pacientes. Se incluyó a todos los pacientes independientemente del tratamiento tópico o sistémico que hubieran recibido o estuvieran recibiendo.

Los datos que se han obtenido proceden de revisión de historias clínicas entre los cuales se encuentran los siguientes:

- Número de Historia Clínica.
- Nombre los pacientes siendo este desvinculado del análisis.
- Fecha de nacimiento y edad del paciente.
- Sexo
- Diagnóstico
- Tratamiento sistémico o biológico que reciben en el momento del análisis.
- Tratamiento sistémico o biológico que recibieron anteriormente.
- Escala de gravedad de la psoriasis: PASI, BSA y IGA.
- Duración del tratamiento biológico: fecha de inicio y fin si lo hubiera.

Se evaluaron a los pacientes que:

- 1) Continuaban con el primer fármaco biológico prescrito.
- 2) A los pacientes que cambiaron de tratamiento. Se recogió el fármaco biológico al que cambiaron y el fármaco que se añadió o la nueva pauta de administración. También si suspendieron o abandonaron el biológico.
- 3) A los que se les retiró el biológico por buena respuesta clínica.

El cronograma del trabajo ha sido el siguiente:

| Actividades/Tareas         | Centro ejecutor     | Persona responsable             | Primer año           |
|----------------------------|---------------------|---------------------------------|----------------------|
| Recogida de datos          | H.C.U. Lozano Blesa | MF. García Gil<br>M. Ara Martín | Enero- Julio de 2017 |
| Análisis de resultados     | H.C.U. Lozano Blesa | MF. García Gil<br>M. Ara Martín | Agosto de 2017       |
| Conclusiones y publicación | H.C.U. Lozano Blesa | MF. García Gil<br>M. Ara Martín | Agosto de 2017       |

*Tabla 1: Cronograma del estudio*

Los datos obtenidos se recopilaron en una base de datos que posteriormente ha sido analizada mediante un paquete estadístico (IBM SPSS Statistics 24) para poder ser interpretados estadísticamente y poder apreciar la relevancia clínica de los datos obtenidos. Se obtuvieron gráficos y fueron utilizadas pruebas estadísticas como la Chi-cuadrado para realizar comparación de proporciones o el Log Rank para los análisis de supervivencia.

### **ESCALAS UTILIZADAS:**

Para la evaluar la gravedad de las lesiones se utilizará la escala PASI, BSA e IGA por ser escalas ampliamente utilizadas y proporcionarnos un índice de gran ayuda para la decisión terapéutica y controles posteriores.

**El índice PASI** (de severidad y área de psoriasis) evalúa el grado de eritema, infiltrado y descamación de las lesiones psoriásicas con relación al porcentaje del área topográfica comprometida, en una sola cifra, dando una puntuación de 0 a 72, siendo enfermedad leve menor de 10 y moderada-grave mayor o igual a 10.

El cuerpo se divide en cuatro secciones (miembros inferiores, 40%; tronco, 30%; miembros superiores, 20%; y cabeza, 10%). Para cada sección, se estima el porcentaje de área (A) de la piel implicada y después se transforma en una graduación de 0 a 6.

| Puntuación | Lesión                     |
|------------|----------------------------|
| 0          | 0% de área implicada       |
| 1          | < el 10% de área implicada |
| 2          | 10-29% del área implicada  |
| 3          | 30-49% del área implicada  |
| 4          | 50-69% del área implicada  |
| 5          | 70-89% del área implicada  |
| 6          | 90-100% del área implicada |

Tabla 2: Puntuación del área afectada en la escala PASI.

La severidad se estima por cuatro parámetros:

| Puntuación | Lesión          |
|------------|-----------------|
| 1-4        | Picor (P)       |
| 1-4        | Eritema (E)     |
| 1-4        | Descamación (D) |
| 1-4        | Induración (I)  |

Tabla 3: Puntuación severidad de la escala PASI.

Los parámetros de la severidad se miden en una escala de 0 a 4, de ninguno al máximo.

La suma de los cuatro parámetros de la severidad está que calculada para cada sección de la piel, multiplicada por la estimación del área para esa sección y multiplicado en peso de la sección respectiva (0.1 para la cabeza, 0.2 para los brazos, 0.3 para el cuerpo y 0.4 para las piernas).

El PASI total se calcula como suma de PASIs para las cuatro secciones de la piel.

Dado que en la aplicación de esta escala puede existir una variabilidad según el criterio del evaluador la escala PASI se aplicará por un mismo dermatólogo.

Para evaluar la tasa de persistencia de los distintos bilógicos se han recopilado datos de comienzo, cambio y fin de los distintos biológicos empleados en cada paciente.

**El índice BSA** es el más fácil de realizar utilizando la palma de la mano del paciente (incluyendo los dedos), como equivalente al 1% de la totalidad de la superficie corporal del mismo. La psoriasis se considera leve cuando afecta menos del 3% de la superficie cutánea, moderada cuando afecta entre el 3 y el 8% y grave cuando afecta más del

10%. La principal limitación es la dificultad en el cálculo en pacientes con morfología en pequeñas placas o “guttata” y cuando hay zonas de discromía residual que no deben ser consideradas en el cálculo

**El índice IGA modificado** (Investigator's Global Assessment modificado) nos permite evaluar de forma subjetiva la gravedad de la enfermedad valorando la intensidad pero no la extensión ni sintomatología de las lesiones. Se valora de 0 a 5 según la siguiente puntuación.

| Puntuación | Lesión   |
|------------|----------|
| 0          | Aclarada |
| 1          | Mínima   |
| 2          | Ligera   |
| 3          | Moderada |
| 4          | Intensa  |
| 5          | Grave    |

*Tabla 4: Puntuación de la escala IGA.*

**Criterios CASPAR:** se utilizaron para la clasificación en artritis psoriásicas según la siguiente puntuación:

El paciente de tener enfermedad articular inflamatoria (articulaciones, columna o entensial) junto con tres de los siguientes puntos:

1. - Psoriasis actual (2 puntos), en la piel o cuero cabelludo y diagnosticado por un dermatólogo o reumatólogo.
  - Historia personal o familiar (1º o 2º grado) de psoriasis (1 punto).
2. Psoriasis ungueal, onicolisis, pitting o hiperqueratosis observada en la exploración (1 punto).
3. Factor reumatoide negativo (1 punto).
4. Dactilitis actual o previa diagnosticada por un reumatólogo (1 punto).
5. Proliferación ósea yuxtaarticular, mal definida, en radiografía de manos o pies (exceptuando osteofitos) (1 punto).

## 5. RESULTADOS

### Análisis del sexo de la muestra

La muestra que se analizó se componía de 71 pacientes de los cuales 48 fueron hombres (67,6%) y 23 mujeres (32,4%).

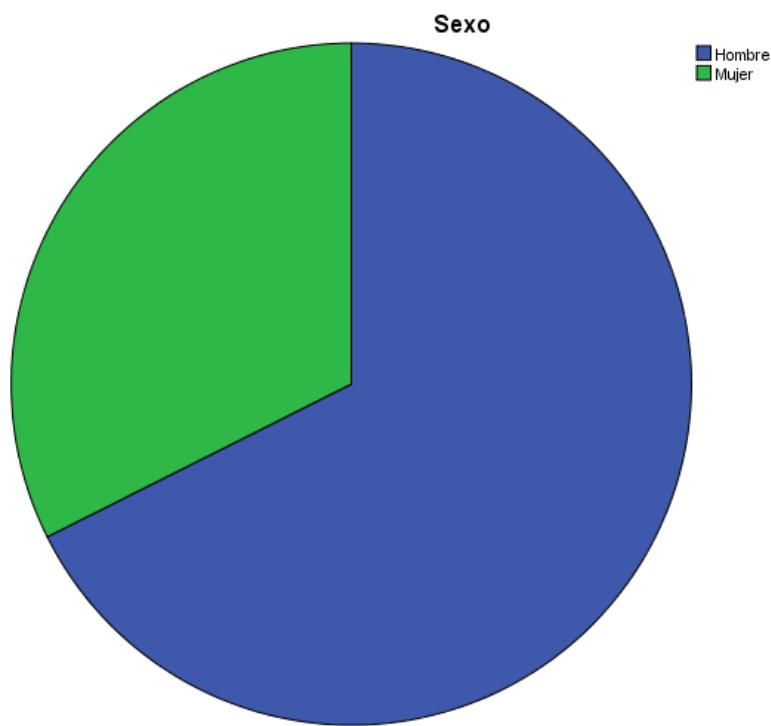


Figura 1: Gráfico de distribución del sexo en la muestra analizada.

Para comprobar que estas diferencias fueran estadísticamente significativas se realizó una comparación de proporciones mediante un test de Chi-cuadrado obteniéndose significación estadística ( $p=0,01$ ).

| Sexo   |             | N esperada | Residuo |
|--------|-------------|------------|---------|
|        | N observado |            |         |
| Hombre | 48          | 35,5       | 12,5    |
| Mujer  | 23          | 35,5       | -12,5   |
| Total  | 71          |            |         |

Tabla 5: Sexo de la muestra observado versus el esperado.

| Sexo            |       |
|-----------------|-------|
| Chi-cuadrado    | 8,8   |
| gl              | 1     |
| Sig. asintótica | <0,01 |

Tabla 6: Estadísticos de la prueba de chi cuadrado para el sexo.

### Análisis de la edad de la muestra

La edad de los pacientes fue calculada a fecha de 25/07/2017 obteniéndose una media de edad de 48,7 años y una mediana de 47,5 años con una desviación estándar de la misma de 15,27 años. El paciente con mayor edad tenía 85 años y el de menor edad 6 años.

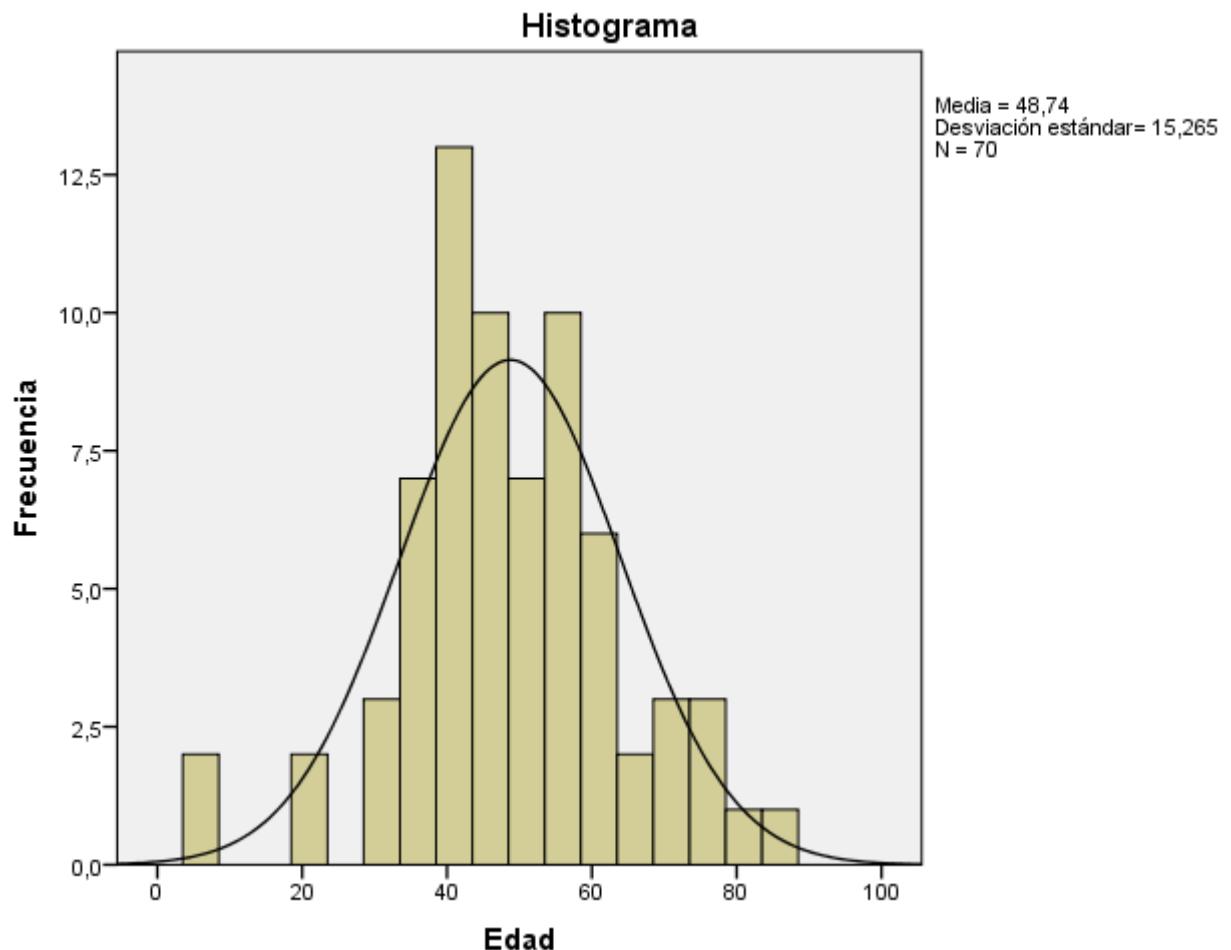


Figura 2: Histograma de distribución de la edad de la muestra.

## Análisis del tratamiento actual

Respecto al tratamiento sistémico o biológico que estaban recibiendo en el momento en que se revisaron las historias clínicas se pudo apreciar un predominio de la utilización de Adalimumab (26 pacientes 36,6%) así como de Ustekinumab, Etanercept, metotrexate y ciclosporina (10, 8, 9 y 7 pacientes; 14,1%, 11,3%, 12,7% y 9,9% respectivamente). Solo un paciente no llevaba tratamiento sistémico ni biológico ya que se retiró el fármaco por sospecha de sarcoidosis.

|              | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------|------------|------------|
| Ninguno      | 1          | 1,4        |
| Ustekinumab  | 10         | 14,1       |
| Adalimumab   | 26         | 36,6       |
| Infliximab   | 2          | 2,8        |
| Etanercept   | 8          | 11,3       |
| Metotrexate  | 9          | 12,7       |
| Secukinumab  | 5          | 7,0        |
| Ciclosporina | 7          | 9,9        |
| Ixekizumab   | 1          | 1,4        |
| Apremilast   | 2          | 2,8        |
| Total        | 71         | 100,0      |

Tabla 7: Frecuencia de utilización de fármacos sistémicos y biológicos actualmente.

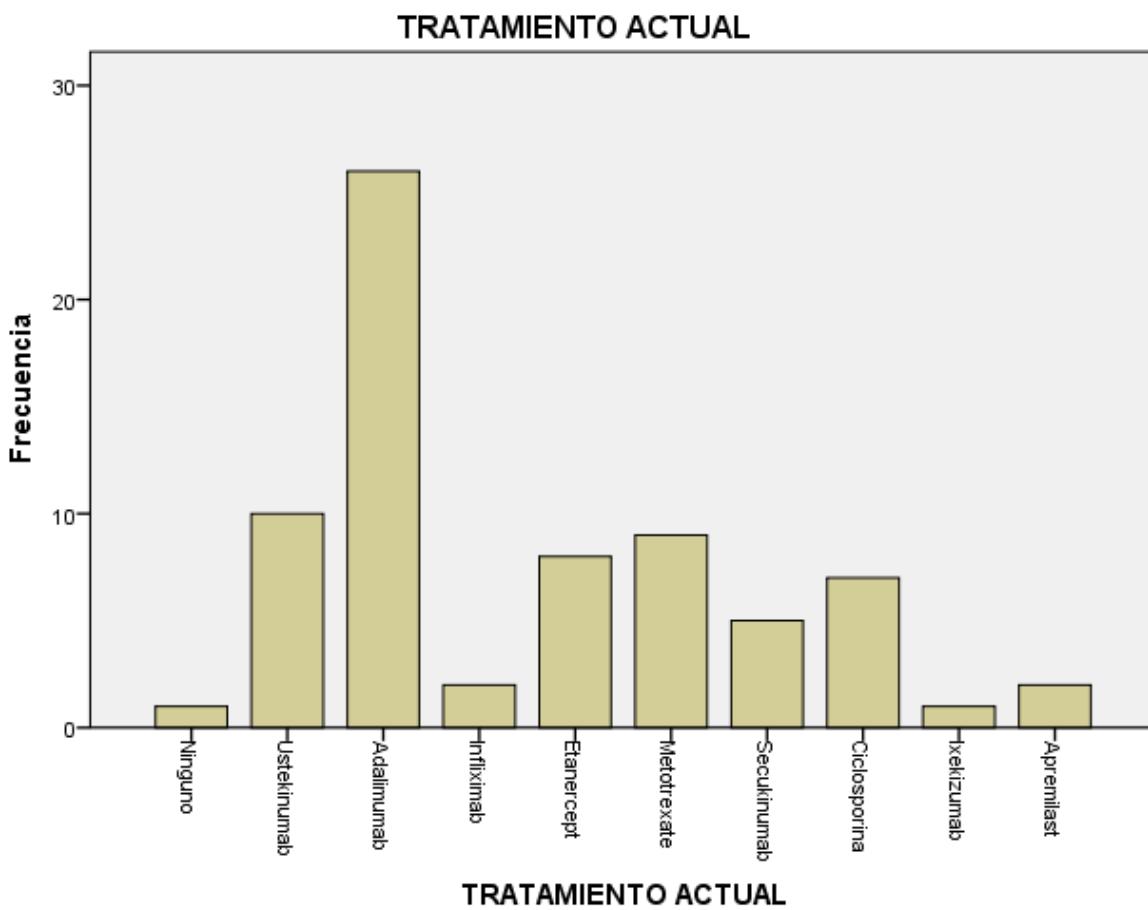


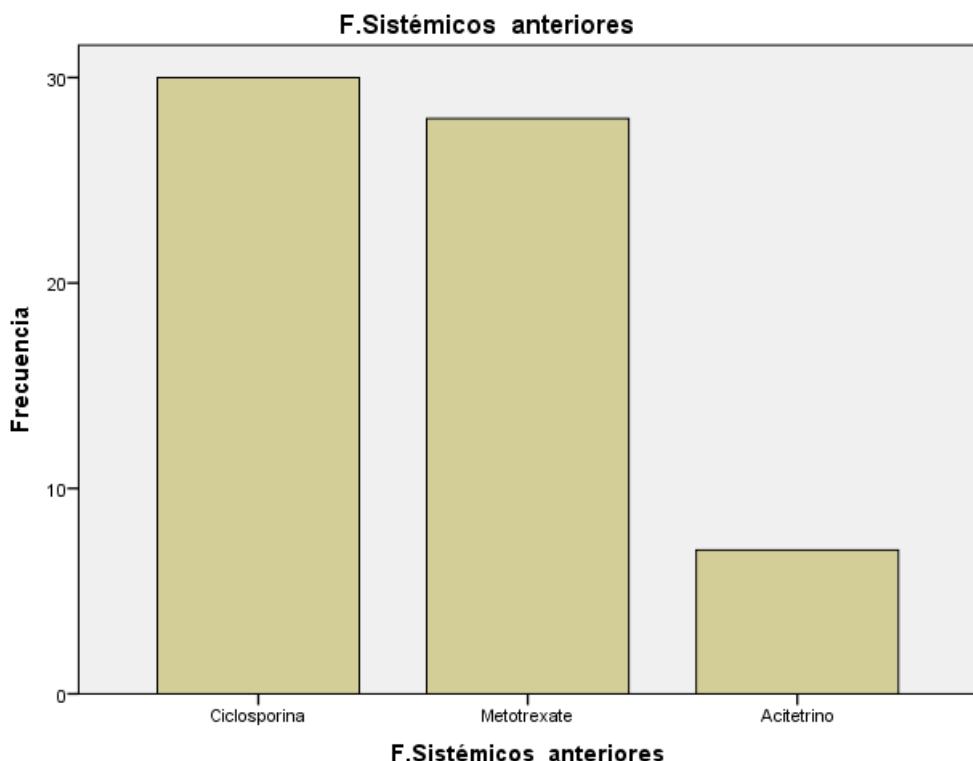
Figura 3: Gráfico de barras con porcentaje utilización de fármacos sistémicos y bilógicos actualmente.

#### Análisis de fármacos sistémicos

En la tabla 8 se muestra en cuantas ocasiones se emplearon los distintos fármacos sistémicos. Como se observa ciclosporina se empleó en 30 pacientes (46,2%), metotrexate en 28 pacientes (43,1%). En menor medida estuvieron en tratamiento con acitretino 7 pacientes (10,8%).

|              | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------|------------|------------|
| Ciclosporina | 30         | 46,2       |
| Metotrexate  | 28         | 43,1       |
| Acitretino   | 7          | 10,8       |

Tabla 8: Utilización previa de fármacos sistémicos.



*Figura 4: Gráfico de barras de utilización previa de fármacos sistémicos.*

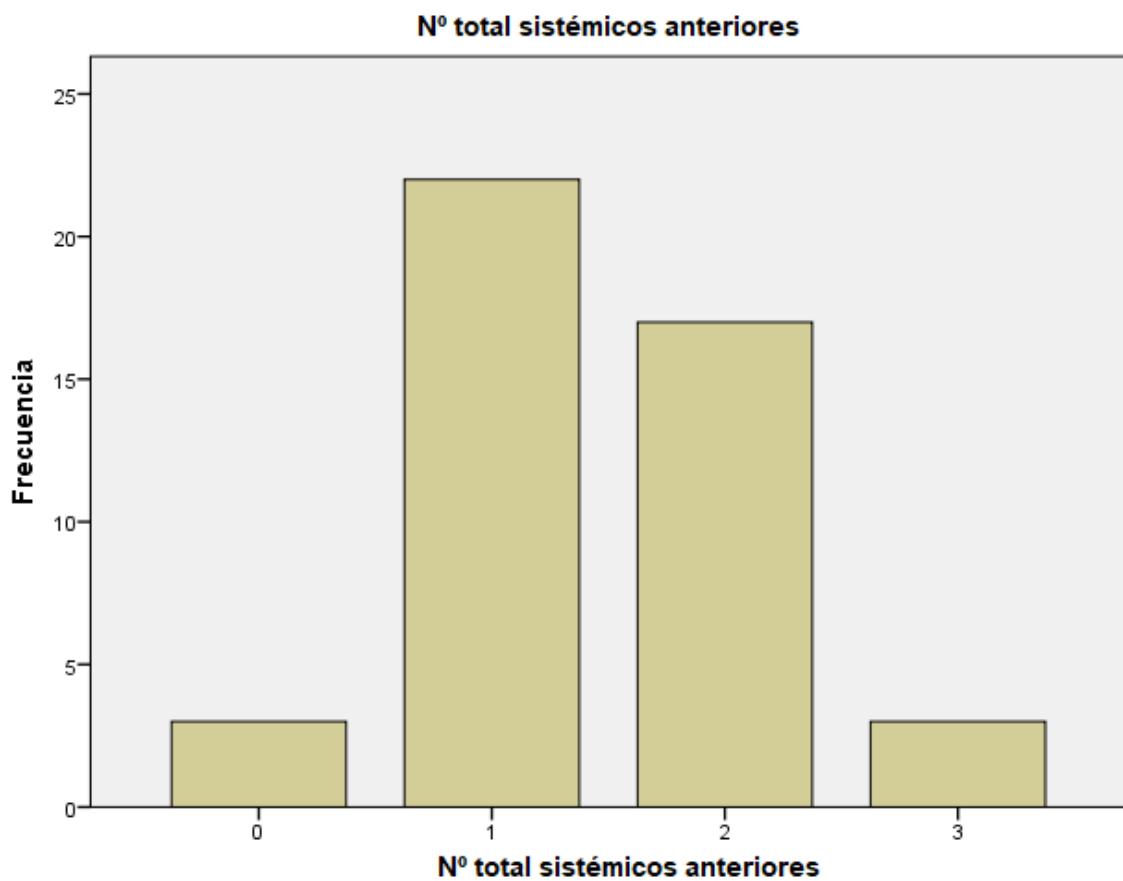
#### Número total de fármacos sistémicos utilizados previamente

Los pacientes de la consulta de psoriasis analizados previamente habían utilizado una media de 1,44 fármacos sistémicos anteriormente con un desviación estándar de 0,73.

En la siguiente muestra se muestra la frecuencia y porcentaje de fármacos sistémicos utilizados previamente y de forma gráfica representado en la figura 5.

|       | Frecuencia | Porcentaje |
|-------|------------|------------|
| 0     | 3          | 6,7        |
| 1     | 22         | 48,9       |
| 2     | 17         | 37,8       |
| 3     | 3          | 6,7        |
| Total | 45         | 100        |

*Tabla 9: Frecuencia y porcentaje de fármacos sistémicos utilizados previamente.*



*Figura 5: Frecuencia de fármacos sistémicos utilizados previamente para tratamiento de la patología de los pacientes.*

#### **Biológicos utilizados previamente por los pacientes**

El fármaco biológico más utilizado previamente por los pacientes fue Etanercept (19 pacientes 47,9%) seguido por Adalimumab (9 pacientes 22,5% pacientes).

|             | Frecuencia | Porcentaje |
|-------------|------------|------------|
|             |            | válido     |
| Ustekinumab | 3          | 7,5        |
| Adalimumab  | 9          | 22,5       |
| Infliximab  | 4          | 10,0       |
| Etanercept  | 19         | 47,5       |
| Secuninumab | 1          | 2,5        |
| Apremilast  | 2          | 5,0        |
| Efalizumab  | 2          | 5,0        |
| Total       | 40         | 100,0      |

*Tabla 10: Frecuencia y porcentaje de fármacos bilógicos utilizados previamente.*

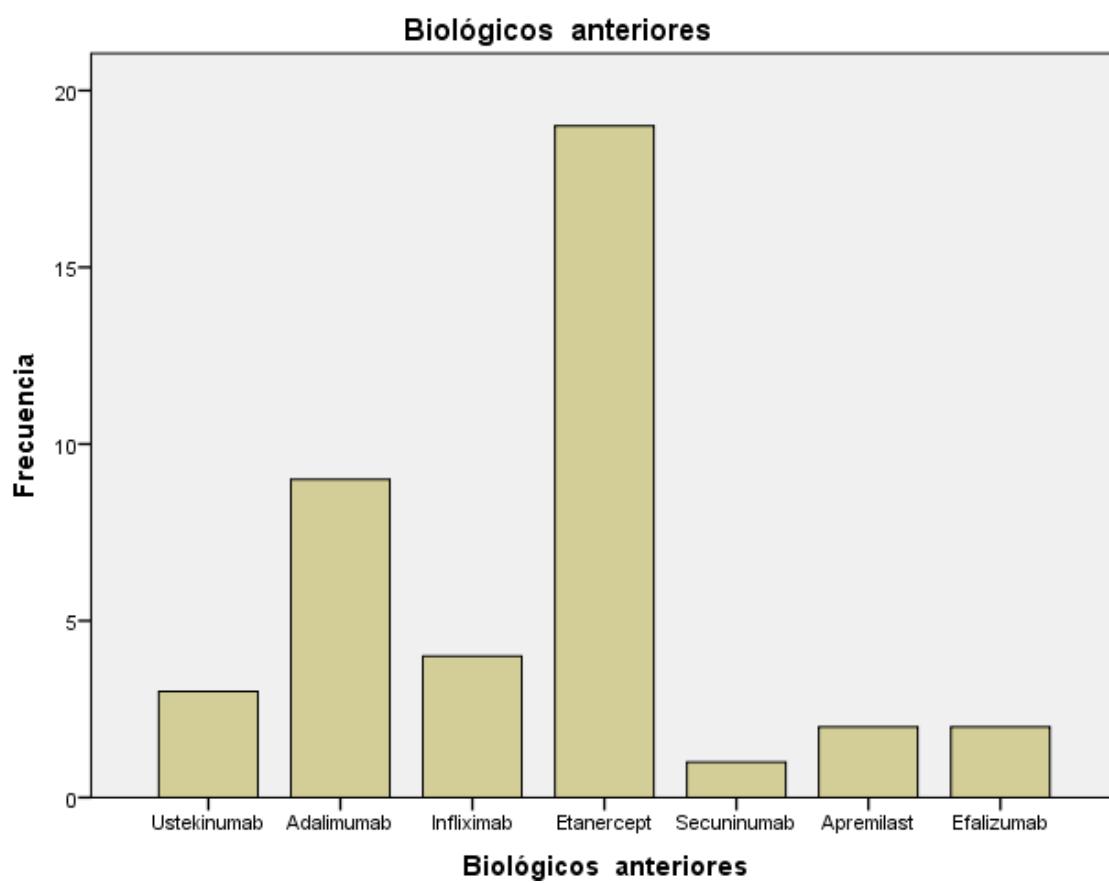


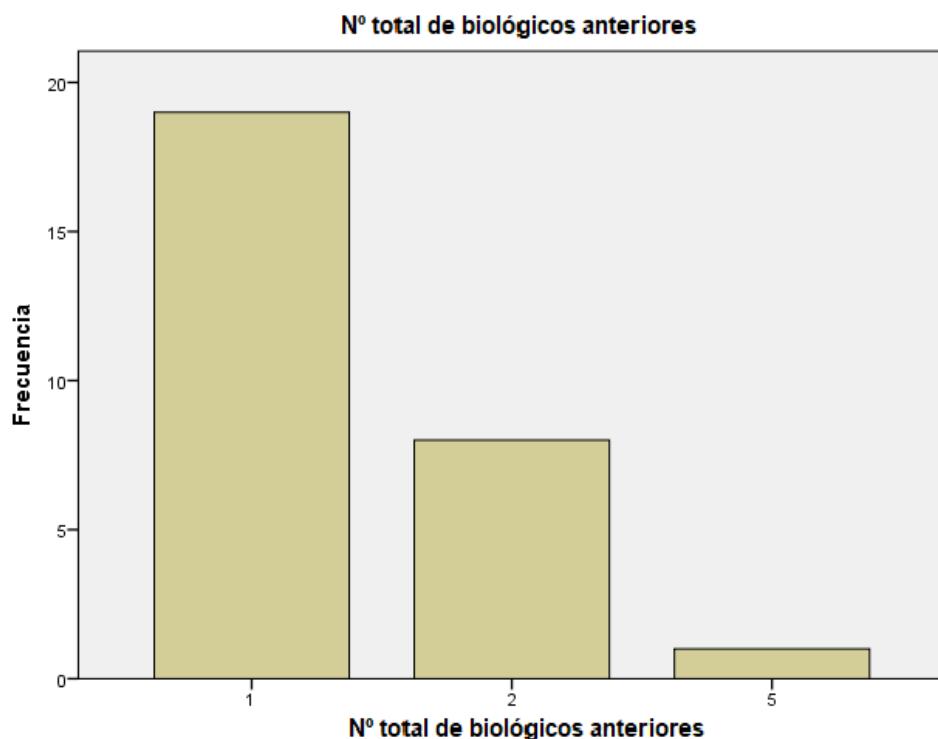
Figura 6: Gráfico de barras de fármacos biológicos utilizados previamente por los pacientes.

#### Número total de bilógicos utilizados anteriormente

A continuación mostramos en una tabla y en un gráfico el número de pacientes que han utilizado previamente desde 1 hasta 6 fármacos distintos con una media de 1,43 y una desviación estándar de 0,84. La mediana fue de 1 fármaco biológico.

|       | Frecuencia | Porcentaje |
|-------|------------|------------|
| 1     | 19         | 67,9       |
| 2     | 8          | 28,6       |
| 5     | 1          | 3,6        |
| Total | 28         | 100,0      |

Tabla 11: Frecuencia y porcentaje de pacientes en función del número de fármacos utilizados previamente.



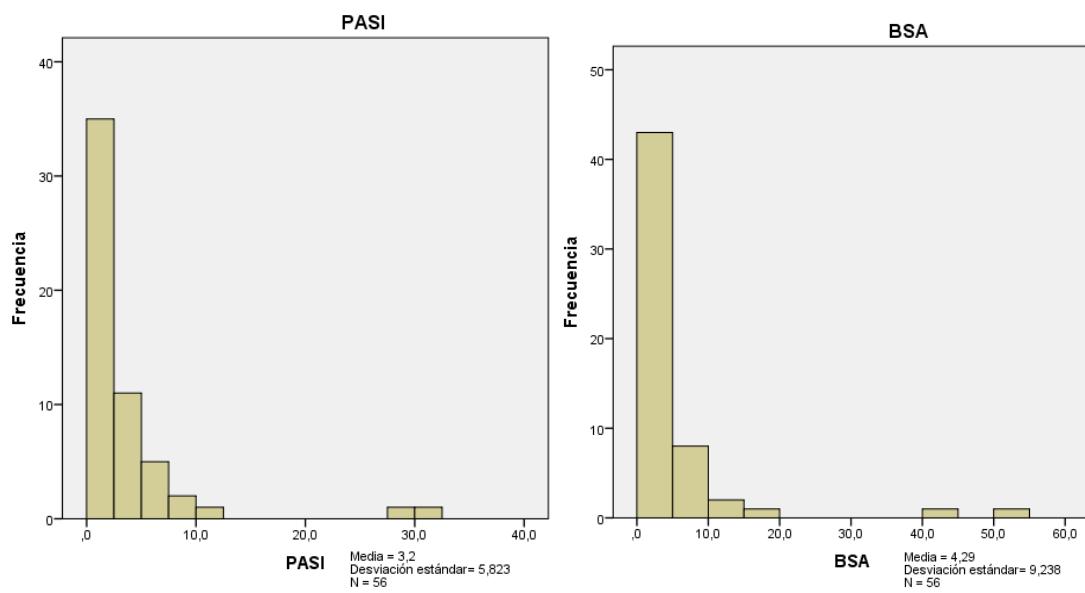
*Figura 7: Representación gráfica mediante diagrama de barras de la frecuencia de pacientes en función del número de fármacos utilizados previamente*

#### **Análisis de las escalas de gravedad de la psoriasis (PASI, BSA y IGA modificada).**

Se calcularon los valores de PASI, BSA e IGA modificada para medir la gravedad de la psoriasis en algunos pacientes y poder valorar la evaluación de los mismos. En este estudio analizamos los últimos valores calculados. De media se obtuvo un PASI de 3,2; un BSA de 4,3 y una IGA de 1,8 con desviaciones estándar de 5,8, 9,2 y 1,8 respectivamente. Los valores máximos de PASI; BSA y IGA fueron 30,8; 53 y 12 respectivamente.

| <b>Estadísticos</b> |      |     |     |
|---------------------|------|-----|-----|
|                     | PASI | BSA | IGA |
| N                   | 56   | 56  | 55  |
| Media               | 3,2  | 4,3 | 1,3 |
| Mediana             | 1,1  | 1,3 | 1   |
| Desviación estándar | 5,8  | 9,2 | 1,8 |
| Mínimo              | 0    | 0   | 0   |
| Máximo              | 30,8 | 53  | 12  |
| Percentiles         |      |     |     |
| 25                  | 0    | 0   | 0   |
| 50                  | 1,1  | 1,3 | 1   |
| 75                  | 3,8  | 4,3 | 2   |

*Tabla 12: Estadísticos descriptivos de las escalas de gravedad de la psoriasis.*



Figuras 8 y 9: Histogramas de los valores de PASI y BSA de la muestra.

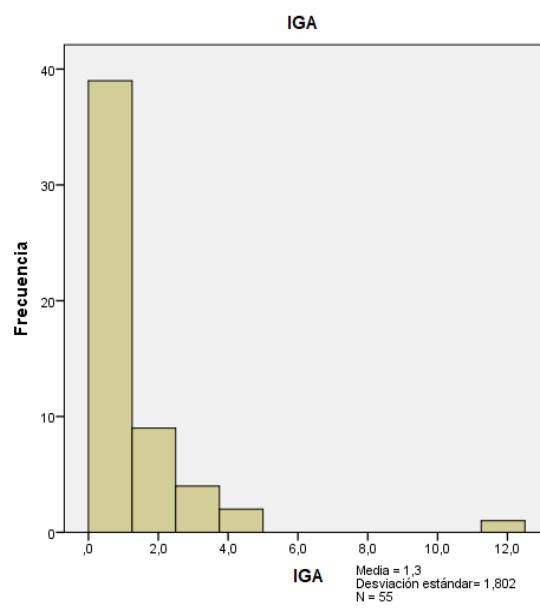
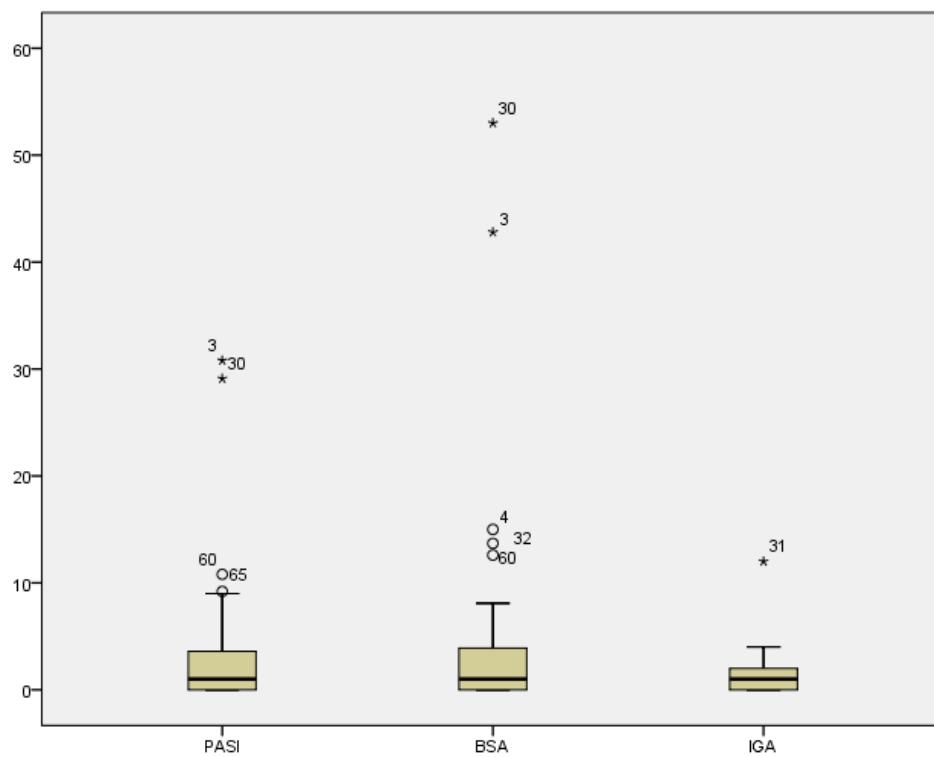


Figura 10: Histograma de los valores de IGA de la muestra.



*Figura 11: Diagrama de cajas*

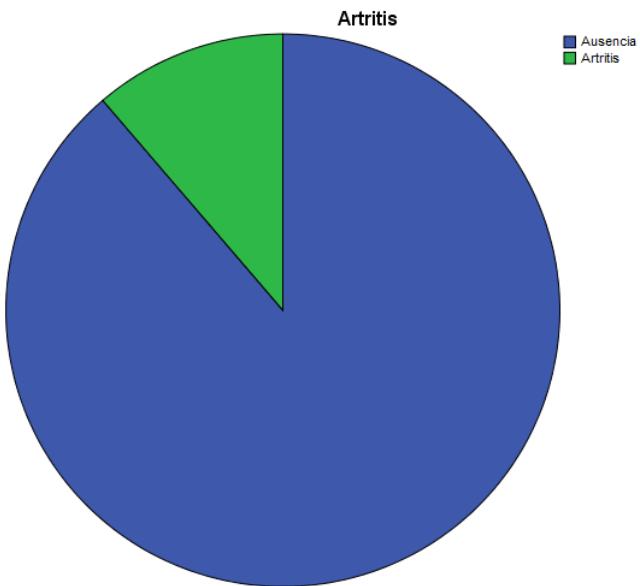
En los histogramas se aprecia la distribución de los valores de PASI, BSA e IGA así como en el diagrama de cajas.

### Artropatía psoriásica

A continuación se muestra la frecuencia de artropatía psoriásica en nuestro estudio, llegando a un 11,3% de la muestra.

|          | Frecuencia | Porcentaje |
|----------|------------|------------|
| Ausencia | 63         | 88,7       |
| Artritis | 8          | 11,3       |
| Total    | 71         | 100,0      |

*Tabla 13: Porcentaje de artropatía psoriásica en la muestra.*



*Figura 12: Porcentaje de artropatía psoriásica en la muestra.*

### **Supervivencia global de los fármacos biológicos.**

En la siguiente tabla y gráfico se muestra la función de supervivencia global para todos los fármacos biológicos expresados en proporción. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 4,99 años. Precisar que la persistencia terapéutica se refiere al último biológico que habían utilizado o en el caso de que no existiese un fármaco biológico previo se obtuvieron datos de inicio del biológico que estuviesen recibiendo en ese momento. Se consideran eventos los casos de fallo terapéutico del fármaco biológico.

| N total | N de eventos | N  | Censurado |
|---------|--------------|----|-----------|
| 47      | 24           | 23 | 48,9%     |

*Tabla 14: Supervivencia global. Nº de eventos y casos censurados.*

### Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

| Estimación | Media |                                |      |                 | Mediana    |                                |                 |                 |
|------------|-------|--------------------------------|------|-----------------|------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|
|            | Error | Intervalo de confianza de 95 % |      |                 | Estimación | Intervalo de confianza de 95 % |                 |                 |
|            |       | Límite inferior                | %    | Límite superior |            | Error                          | Límite inferior | Límite superior |
| 4,78       | 0,56  | 3,67                           | 5,88 | 4,99            | 4,99       | 1,59                           | 1,89            | 8,1             |

Tabla 15.: Supervivencia global. Media y mediana.

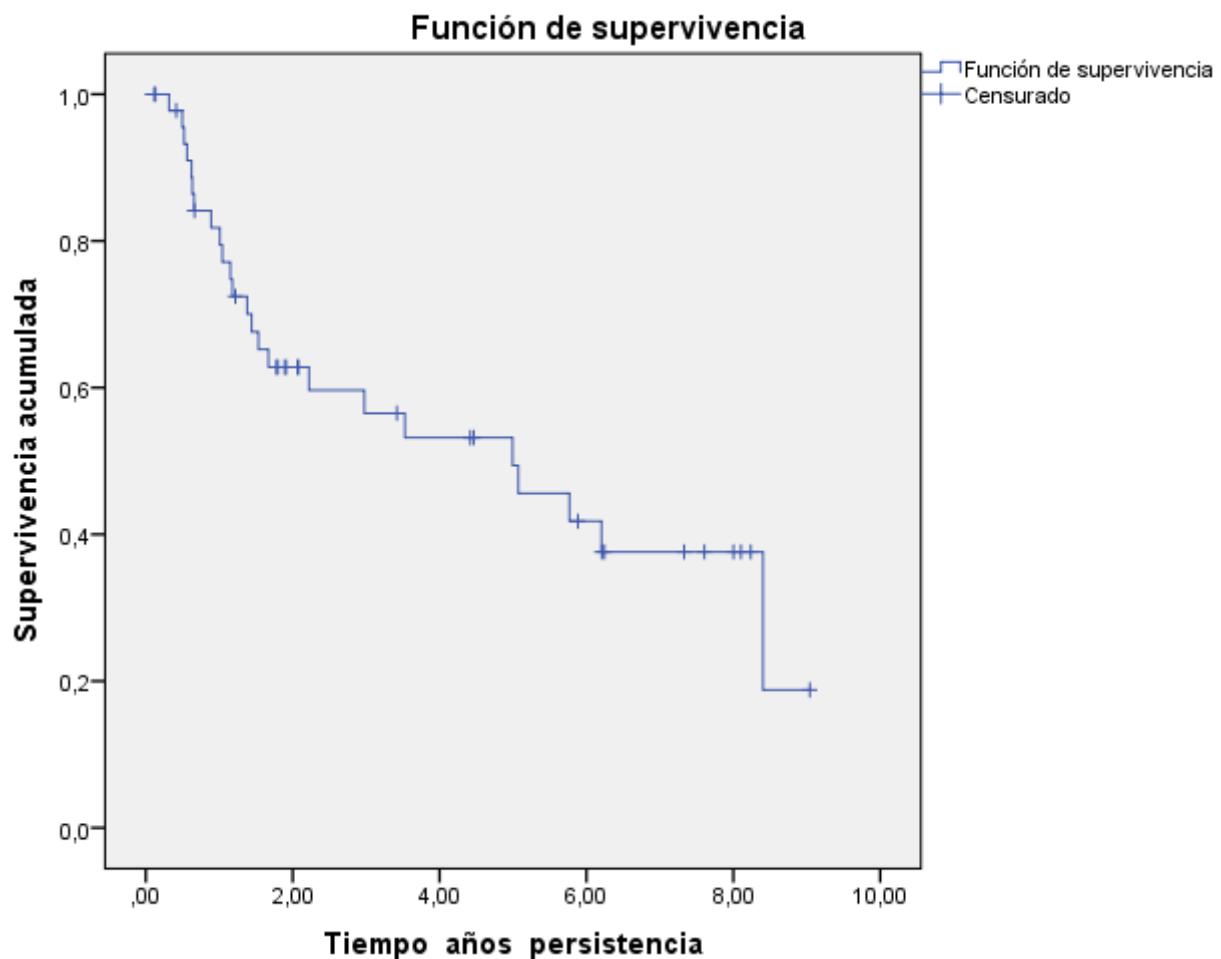


Figura 13: Gráfico de supervivencia. Persistencia de todos los biológicos.

## Comparación de persistencia de Adalimumab versus Etanercept

Se comparó la persistencia de Adalimumab con la de Etanercept hallando los siguientes resultados. Consideramos eventos los casos de fallo terapéutico del fármaco biológico.

### Resumen de procesamiento de casos

| Tratamiento | N total | N de eventos | Censurado |            |
|-------------|---------|--------------|-----------|------------|
|             |         |              | N         | Porcentaje |
| Adalimumab  | 15      | 4            | 11        | 73,3%      |
| Etanercept  | 18      | 13           | 5         | 27,8%      |
| Global      | 33      | 17           | 16        | 48,5%      |

Tabla 18: Número de eventos y casos censurados para Adalimumab y Etanercept.

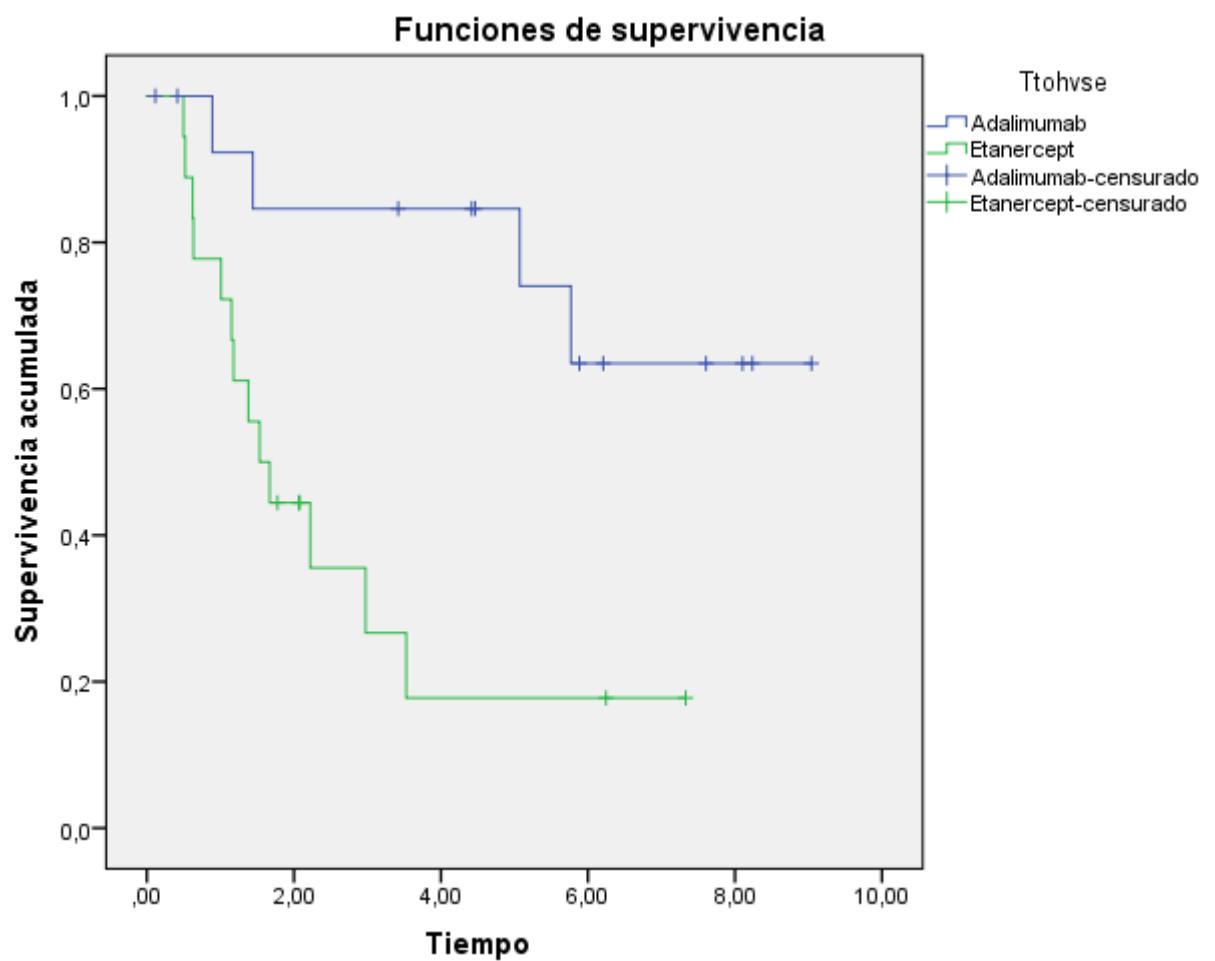
| Estimación | Media |                                |                 |      | Mediana |                                |                 |                 |
|------------|-------|--------------------------------|-----------------|------|---------|--------------------------------|-----------------|-----------------|
|            | Error | Intervalo de confianza de 95 % |                 |      | Estima  | Intervalo de confianza de 95 % |                 |                 |
|            |       | Límite inferior                | Límite superior | %    |         | Error                          | Límite inferior | Límite superior |
| Adalimumab | 7,06  | 0,84                           | 5,41            | 8,72 | .       | .                              | .               | .               |
| Etanercept | 2,65  | 0,62                           | 1,44            | 3,86 | 1,53    | 0,31                           | 0,93            | 2,14            |
| Global     | 4,87  | 0,68                           | 3,54            | 6,2  | 3,53    | 2,07                           | 0               | 7,58            |

Tabla 18: Medias y medianas para el tiempo de supervivencia.

|                       | Chi-cuadrado | gl | Sig.  |
|-----------------------|--------------|----|-------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 8,04         | 1  | <0,01 |

Tabla 19: Prueba de Log Rank para comparación de supervivencia de ambos biológicos.

Podemos observar en los resultados obtenidos que existen diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de supervivencia o persistencia entre Adalimumab y Etanercept. La media de supervivencia de Adalimumab fue de 7,06 años en comparación con Etanercept que fue de 2,65 años. Se representa gráficamente la supervivencia de ambos fármacos en la siguiente gráfica.



*Figura 15: Supervivencia global para los biológicos Etanercept y Adalimumab.*

## **6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

En nuestra muestra de 71 paciente se apreció un predominio del sexo masculino de un 67,6% en comparación con un 32,4% de pacientes del sexo femenino a pesar de que en esta patología no se ha observado un aumento de la frecuencia en hombres ni en mujeres en otros estudios.<sup>7,8</sup> Estas diferencias pueden ser explicadas debido al tipo de muestreo secuencial que se ha utilizado.

La distribución por edad de la muestra se corresponde con los datos hallados en otros estudios con prevalencias similares.<sup>10</sup>

Respecto al tratamiento actual que recibían los pacientes, el fármaco sistémico más prevalente fue el metotrexate seguido de la ciclosporina, siendo ambas terapias ampliamente utilizadas para el tratamiento de la psoriasis y en la mayoría de los casos previo a la utilización de fármacos biológicos. Los biológicos que más pacientes estaban recibiendo fueron Adalimumab, seguido de Ustekinumab y Etanercept. Estos fármacos son de primera línea en el tratamiento de la psoriasis habiendo demostrado eficacia por sus respuestas terapéuticas evaluadas mediante la escala PASI 75 en recientes meta-ánalisis.<sup>53</sup>

Asimismo se estudiaron los fármacos tanto sistémicos como los tratamientos biológicos que habían recibido los pacientes previamente:

El fármaco sistémico que habían utilizado previamente más frecuentemente fue ciclosporina (46,2%) seguido muy de cerca por metotrexate (43,1 %). Coincide que ambos fármacos son los más empleados tanto en el tratamiento actual como el que previamente se había utilizado como terapia para la psoriasis. En menor medida fue empleada la acitretina (10,8%). Los pacientes habían utilizado de media 1,47 fármacos sistémicos.

Los fármacos biológicos más utilizados previamente fueron Etanercept (47,9%) seguido de Adalimumab (22,5%) con una media de 1,56 fármacos biológicos utilizados previamente.

Respecto a las escalas de gravedad de la psoriasis, se obtuvo de media un índice PASI de 3,2; un índice BSA de 4,3 y un índice IGA de 1,3 con desviaciones estándar de 5,8, 9,2 y 1,8 respectivamente. Los pacientes, como podemos apreciar por los valores hallados, de media se encuentran dentro de un control aceptable gracias a la amplia y eficaz terapéutica que disponemos en la actualidad. Sin embargo, al tratarse una consulta monográfica de pacientes con psoriasis habitualmente son incluidos

pacientes con patología moderada-grave siendo de más difícil manejo y por ello los valores de PASI, BSA e IGA en algunos de ellos son elevados.

Se apreció una prevalencia del 11,3% de atropatía psoriásica que es similar a estudios realizados previamente a pesar de la amplia diversidad de prevalencias que se encuentra en los estudios efectuados en pacientes con psoriasis como hemos comentado en la introducción.<sup>35, 36</sup>

Del total de pacientes de la muestra (71 pacientes) disponemos de datos de persistencia terapéutica de 47 pacientes. Estos tiempos de persistencia fueron analizados obteniendo una mediana de supervivencia de todos los biológicos de 4,99 años. Contrastó este dato con los datos obtenidos en el registro español de pacientes con psoriasis en tratamiento con agentes biológicos (BIOBADADERM) en la que la mediana de supervivencia para los biológicos analizados se encontraba en un año y medio.<sup>54</sup>

Se decidió comparar la persistencia de Adalimumab y Etanercept. Adalimumab tuvo una media de supervivencia de 7,06 años en comparación con Etanercept que fue de 2,65 años siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Estos últimos datos refuerzan los hallazgos anteriores en los que apreciábamos que Etanercept se encontraba en mayor medida entre las terapias biológicas previamente utilizadas en comparación con el tratamiento actual que estaban recibiendo los pacientes. Estos datos se pueden explicar por una menor persistencia terapéutica de Etanercept en comparación con Adalimumab como observamos en los gráficos de supervivencia entre ambos fármacos biológicos. Estas diferencias también pueden ser explicadas porque Etanercept en España está comercializado desde el año 2005 y Adalimumab desde el año 2009. Esto último puede contribuir a que Etanercept haya sido empleado previamente en más ocasiones y por más tiempo con mayor probabilidad de fallo terapéutico.

## **7. BENEFICIOS Y LIMITACIONES DEL TRABAJO**

Los datos que se han obtenido de este estudio son relevantes porque permiten conocer las características de los pacientes, el perfil de utilización de los biológicos y los resultados de su utilización en una consulta monográfica de psoriasis. Se ha podido comprobar cuáles son las armas terapéuticas más frecuentemente empleadas en dicha consulta y la persistencia de algunos fármacos biológicos empleados. Esto es de gran interés porque permite poder seleccionar mejor dichos fármacos desde el comienzo del tratamiento para cada paciente y obtener un ahorro económico subsiguiente para la optimización de recursos que resulta tan necesario en el sistema sanitario público. El alto coste de terapias biológicas hace necesario conocer en profundidad todos estos datos para hacer un mejor uso de las mismas.

Entre las limitaciones del trabajo se encuentran las siguientes:

- Se han incluido los datos procedentes de historias clínicas de forma secuencial analizándolas de forma retrospectiva pudiendo aparecer determinados sesgos propios de los estudios retrospectivos como sesgos de selección ya que los investigadores conocían la enfermedad del paciente así como el tratamiento que recibían.
- En las historias clínicas de la consulta de psoriasis pueden no haberse recogido todas las variables que se pretendían analizar, ya que se han planteado las variables a estudio posteriormente a la toma de datos. La recogida de datos de forma prospectiva hubiera minimizado sesgos en la elaboración del estudio.
- No se ha recogido ni se ha incluido por tanto en el análisis la terapéutica tópica que recibían los pacientes modificando de esta forma la respuesta terapéutica de los fármacos biológicos.
- Los pacientes que se incluyeron en la consulta de psoriasis presentaban una historia terapéutica previa que no es fácil de verificar o comprobar, dificultando la recogida de los datos y provocando sesgos como el sesgo de memoria.

## **8. ASPECTOS ÉTICOS Y CONFLICTOS DE INTERÉS**

En el presente estudio se ha mantenido la confidencialidad de los pacientes y se desvinculando los datos clínicos de cualquier información que pudiera identificarlos.

La revisión de historias clínicas fue autorizada por la dirección del Hospital Clínico Lozano Blesa y se firmó un acuerdo de confidencialidad.

La farmaceútica “AbbVie” encargada de la distribución de Adalimumab (Humira) en España ha financiado la inscripción a la “XII Reunión Nacional de Residentes en Dermatología de la AEDV” (2017) al investigador principal del presente trabajo. La financiación fue posterior a la recopilación, análisis e interpretación de los datos.

## 9. BIBLIOGRÁFIA

1. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM, and the Identification and Management of Psoriasis and Associated ComorbiditiY (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377-85
2. Fried RG, Friedman S, Paradis C, Hatch M, Lynfield Y, Duncanson C, Shalita A. Trivial or terrible? The psychosocial impact of psoriasis. *Int J Dermatol.* 1995 Feb;34(2):101-5
3. Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. Quality of life in patients with psoriasis. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2006;4:35.
4. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2015 Jan-Feb;90(1):9-20.
5. Burgos-Pol R, Martínez-Sesmero JM, Ventura-Cerdá JM, Elías I, Caloto MT, Casado MÁ. The Cost of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in 5 European Countries: A Systematic Review. *Actas Dermosifiliogr.* 2016 Sep;107(7):577-90.
6. Moreno-Ramírez D, Ferrández L, Ramírez-Soto G, Muñoyerro MD. Quantitative analysis of drug expenditures variability in dermatology units. *Farm Hosp.* 2013 Sep-Oct;37(5):366-71.
7. Farber EM, Nall ML: The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica* 148(1):1-18,1974
8. Fry L: Psoriasis. *Br J Dermatol* 119(4):445-461,1988
9. Elder JT, Nair RP, Guo SW, Henseler T, Christophers E, Voorhees JJ. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1994 Feb;130(2):216-24.
10. Ferrandiz,X. Bordas,V. Garcia-Patos,S. Puig,R. Pujol,A. Smandia Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: Phase I) *J Eur Acad Dermatol Venereol,* 15 (2001), pp. 20-23
11. Wolff K; Johnson, RA. (2010). Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology. Buenos Aires: Panamericana
12. Barna M, Snijjdewint FG. Characterization of lesional psoriatic skin T lymphocyte clones. *Acta Derm Venereol. Sup (Stockh)* 1994; 186:9- 11.
13. Nestle FO et al: Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol* 9(10):679-691,2009
14. Austin LM et al: The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin- 2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: A type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 113(5):752-759, 1999
15. Uyemura K et al: CD4+ type 1 and CD8+ type 2 T cell subsets in human leishmaniasis have distinct T cell receptor repertoires. *J Immunol* 151(12):7095-7104, 1993
16. Ettehadie P et al: Elevated tumour necrosis factoralpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 96(1):146-151, 1994
17. Uyemura K et al: The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol* 101(5):701-705, 1993
18. Grossman RM et al: Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86(16):6367-6371, 1989
19. Ruckert R et al: High-dose proinflammatory cytokines induce apoptosis of hair bulb keratinocytes in vivo [In Process Citation]. *Br J Dermatol* 143(5):1036-1039, 2000
20. Teunissen MB et al: Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 111(4):645-649, 1998
21. Sa SM et al: The effects of IL-20 subfamily cytokines on reconstituted human epidermis suggest potential roles in cutaneous innate defense and pathogenic adaptive immunity in psoriasis. *J Immunol* 178(4):2229-2240, 2007
22. Caruso R et al: Involvement of interleukin-21 in the epidermal hyperplasia of psoriasis. *Nat Med* 15(9):1013-1015, 2009
23. Zaba LC et al: Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med* 204(13):3183-3194, 2007
24. Murphy CA et al: Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 198(12):1951-1957, 2003
25. Piskin G et al: In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: Enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol* 176(3):1908-1915, 2006
26. Nestle FO et al: Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol* 9(10):679-691, 2009
27. Nickoloff BJ et al: The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin Dermatol* 25(6):568-573, 2007

28. Li X, Miao X, Wang H, Wang Y, Li F, Yang Q, Cui R, Li B. Association of Serum Uric Acid Levels in Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* (Baltimore). 2016 May;95(19):e3676.
29. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3:55-78.
30. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA): an analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987;62:127-41.
31. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther*. 2009;22:40-55.
32. Gladman DD. Psoriatic arthritis. En: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, Sledge CB, editores. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2005. p.1155-64.
33. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665-73.
34. Ibrahim G, Waxman R, Helliwell PS. The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1373-8
35. Sanmartí Sala R. Artritis psoriásica. En: Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. 5<sup>a</sup> ed. Madrid: Médica Panamericana;2008. p.215-20.
36. Bruce IN, Schentag CT, Gladman DD. Hyperuricemia in psoriatic arthritis: prevalence and associated features. *J Clin Rheumatol*. 2000;6:6-9.
37. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51: 563-9
38. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I, Sánchez-Regaña M, García-Bustínduy M, Ribera M, Alsina M, Ferrández C, Fonseca E, García-Patos V, Herrera E, López-Estebaranz JL, Marrón SE, Moreno JC, Notario J, Rivera R, Rodríguez-Cerdeira C, Romero A, Ruiz-Villaverde R, Taberner R, Vidal D; Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Oct;104(8):694-709.
39. Sánchez-Regaña M, Aldunce Soto MJ, Belinchón Romero I, Ribera Pibernat M, Lafuente-Urrez RF, Carrascosa Carrillo JM, Ferrández Foraster C, Puig Sanz L, Daudén Tello E, Vidal Sarró D, Ruiz-Villaverde R, Fonseca Capdevila E, Rodríguez Cerdeira MC, Alsina Gibert MM, Herrera Acosta E, Marrón Moya SE; en representación del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Evidence-based guidelines of the spanish psoriasis group on the use of biologic therapy in patients with psoriasis in difficult-to-treat sites (nails, scalp, palms, and soles). *Actas Dermosifiliogr*. 2014 Dec;105(10):923-34.
40. Richards HL et al: Patients with psoriasis and their compliance with medication. *J Am Acad Dermatol* 41(4):581-583, 1999
41. Ramsay CA: Management of psoriasis with calcipotriol used as monotherapy. *J Am Acad Dermatol* 37(3 Pt 2):S53- S54, 1997
42. Zonneveld IM et al: Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol* 134(9):1101-1102, 1998
43. van Weelden H et al: A new development in UVB phototherapy of psoriasis. *Br J Dermatol* 119(1):11-19, 1988
44. Green C et al: 311 nm UVB phototherapy—An effective treatment for psoriasis. *Br J Dermatol* 119(6):691- 696, 1988
45. Yones SS et al: Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: Efficacy of psoralen- UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol* 142(7):836- 842, 2006
46. Strober BE, Siu K, Menon K: Conventional systemic agents for psoriasis. A systematic review. *J Rheumatol* 33(7):1442-1446, 2006
47. Kim IH, West CE, Kwatra SG, Feldman SR, O'Neill JL. Comparative Efficacy of Biologics in Psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13:365-74.
48. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2011;164:1091-6.
49. Griffiths CE, 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(14):118-28.
50. Griffiths CE et al: Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 362(2):118-128, 2010
51. Arévalo A, Sánchez L. Uso de agentes biológicos en psoriasis. Experiencia en un hospital de tercer nivel. *Dermatología CMQ*. 2012;10:240-6.
52. Warren RB, Brown BC, Lavery D, Ashcroft DM, Griffiths CE. Biologic therapies for psoriasis: practical experience in a U.K. tertiary referral centre. *Br J Dermatol*. 2009;160:162-9

53. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, Bachmann F, Rosumeck S, Erdmann R, Schmitt J, Orawa H, Rzany B, Nast A. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Nov;26(11):1331-44
54. Rivera R, García-Doval I, Carretero G, Daudén E, Sánchez-Carazo J, Ferrández C, Herrera E, Alsina M, Ferrán M, López-Estebaranz JL, Gómez F, Herranz JM, Carrascosa JM, Vanaclocha F; miembros del grupo BIOBADADERM. [BIOBADADERM, the Spanish Registry of Adverse Events Associated with Biologic Drugs in Dermatology: first report]. *Actas Dermosifiliogr.* 2011 Mar;102(2):132-41.