

# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.elsevier.es/ad](http://www.elsevier.es/ad)



## Ustekinumab. Análisis de efectos adversos infecciosos

P. Herranz-Pinto\* y E. Sendagorta

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

### PALABRAS CLAVE

Ustekinumab;  
Psoriasis;  
Efectos  
adversos  
Seguridad;  
Infecciones

### KEYWORDS

Ustekinumab;  
Psoriasis;  
Adverse  
effects;  
Safety;  
Infections

**Resumen** Ustekinumab es el primer representante de un nuevo grupo de fármacos biológicos, cuyo mecanismo de acción principal es la inhibición selectiva de la actividad de las interleucinas 12 y 23. A pesar de ser la terapia de uso más reciente en dermatología, es el fármaco que mayor número de pacientes ha aportado en su desarrollo clínico en psoriasis. Gracias a esta experiencia acumulada, se ha confirmado que el perfil de seguridad de ustekinumab frente a eventos infecciosos demuestra un riesgo similar a placebo y equiparable a la población general en cuanto a incidencia absoluta, infecciones severas y requerimientos de antibioterapia adicional. Este comportamiento inicial se confirma durante el seguimiento a 3 y 4 años en pacientes con psoriasis moderada a severa. A pesar de este perfil favorable de seguridad, el carácter inmunosupresor selectivo de ustekinumab aconseja mantener un seguimiento estricto de los pacientes en tratamiento, como el despistaje de infecciones activas o latentes, similar a los aplicados en el caso de los fármacos anti factor de necrosis tumoral.

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

### Ustekinumab. Analysis of Rates of Infection

**Abstract** Ustekinumab is the first of a new class of biologic agents whose main mechanism of action involves the selective inhibition of IL-12 and IL-23. Although ustekinumab is the latest biologic to be approved for use in dermatology, its approval was based on the largest clinical development program conducted to date in psoriasis. Safety data accumulated during the clinical development phase showed the risk of infection to be similar in patients in the ustekinumab and placebo groups. The use of additional antibiotics and the rates of overall infection and serious infection in patients on ustekinumab and the general population were also comparable. Subsequent studies confirmed the safety of this drug in patients with moderate to severe psoriasis treated for 3 or 4 years. Despite its favorable safety profile, ustekinumab is a selective immunosuppressant. Clinicians should therefore closely monitor patients and apply screening measures similar to those used during anti-TNF therapy to detect de novo infections or the reactivation of latent infections.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pherranzp@gmail.com](mailto:pherranzp@gmail.com) (P. Herranz-Pinto).

## Introducción

En los últimos años, se han producido grandes progresos en el tratamiento de la psoriasis (Ps) de la mano de un mejor conocimiento de la patogenia de la enfermedad<sup>1</sup>. En el origen de estos avances está el desarrollo de los agentes biológicos, que ha permitido el tratamiento de la Ps moderada a grave con perfil de eficacia igual o superior al de los fármacos sistémicos tradicionales, pero con mejor perfil de seguridad para su utilización a largo plazo al carecer de toxicidad acumulativa en órganos específicos<sup>2</sup>. El primer grupo de fármacos biológicos, los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , han sido objeto de un estudio exhaustivo acerca de su eficacia y seguridad en Ps. Además, en pocos años, la experiencia en la práctica clínica habitual ha permitido a la comunidad dermatológica acumular experiencia propia en el uso de infliximab, etanercept y adalimumab, y contrastarla con los datos ya existentes de su utilidad y seguridad en otras especialidades y procesos no dermatológicos (especialmente, en reumatología y gastroenterología). En este sentido, y a pesar de tener indicación exclusivamente dermatológica, ustekinumab (UST) es el tratamiento biológico que mayor número de pacientes ha aportado en su desarrollo clínico en Ps (estudios pivotaes).

En este escenario, UST supone el primer representante de un nuevo grupo de fármacos biológicos, cuyo mecanismo de acción principal se basa en la inhibición de la actividad de las interleucinas (IL) 12 y 23<sup>3</sup>. En los ensayos clínicos de referencia en fase II (CO379T04) y fase III (PHOENIX 1 y 2 y ACCEPT)<sup>4,5</sup>, UST ha demostrado una gran eficacia en pacientes con Ps moderada a severa, en los que se han alcanzado valores de Psoriasis Area Severity Index 75 en el 66,4-75,7% de los pacientes, y Psoriasis Area Severity Index 90 en 36,7-50,9% a las doce semanas. Esta eficacia clínica se ha asociado a un perfil riesgo/beneficio favorable, junto a una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes.

A pesar de ello, y debido a su actividad como inmunosupresor selectivo, su uso obliga al dermatólogo a una vigilancia estricta desde el punto de vista de la seguridad a corto y largo plazo, máxime cuando se trata de un fármaco de utilización exclusivamente dermatológica, por lo que no disponemos, por tanto, de la posibilidad de recurrir a la experiencia acumulada de su uso previo en otras especialidades.

## Seguridad de ustekinumab frente a eventos infecciosos

A partir de la revisión de los datos de seguridad recogidos en tres ensayos clínicos a gran escala en pacientes con Ps moderada a severa, UST se ha clasificado como “generalmente bien tolerado”, ya que el perfil de seguridad demostrado es similar al del placebo<sup>5,6</sup>. Los efectos adversos referidos con mayor frecuencia en los ensayos PHOENIX fueron nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior, sin que se determine el posible origen infeccioso de estos hallazgos de forma más específica<sup>4</sup>. También se recogieron casos de artralgias, cefalea, tos y reacciones en el punto de inyección<sup>1-4</sup>.

En el análisis de los ensayos PHOENIX, a la semana 12 (fase inicial de ambos estudios, controlada frente a placebo), debe destacarse que se registraron infecciones en aproximadamente el 20% de los pacientes. Estos porcentajes fueron similares a los registrados en los brazos de placebo, tanto en lo referente a infecciones severas como leves. Combinando todos los casos de infección, se obtiene una tasa combinada de 1,39 casos por paciente/año en los pacientes tratados con UST, frente a 1,21 casos por paciente/año en los individuos con placebo. El número de infecciones graves fue mucho más bajo, siempre menor al 1% de los pacientes tratados (PHOENIX 1: 0,4% placebo, 0% UST 45 mg, 0,8% UST 90 mg; PHOENIX 2: 0,5% placebo, 0% UST 45 mg, 0,2% UST 90 mg)<sup>4,5</sup>. Como ejemplo, en el ensayo PHOENIX 2, durante las doce primeras semanas de estudio tan sólo se recogieron tres efectos secundarios graves de carácter infeccioso (dos casos de celulitis en los 410 pacientes del grupo placebo y un caso de celulitis en los 411 pacientes tratados con UST 90 mg)<sup>5</sup>. Como conclusión, los resultados agrupados de todos los ensayos controlados con placebo, tanto en las fases controladas como en las no controladas recogen 24 casos de infecciones serias en 2.251 pacientes en tratamiento con UST, que incluyen casos de neumonía, infecciones urinarias, osteomielitis, diverticulitis, celulitis e infecciones virales<sup>6</sup>.

Es especialmente interesante el seguimiento a largo plazo de los pacientes incluidos en los estudios de referencia ya comentados (PHOENIX 1 y 2) en busca de datos que permitan afianzar la seguridad a largo plazo de UST y sean más próximos a la práctica clínica diaria en las consultas de dermatología. En un estudio muy ambicioso, Gordon et al analizan la tasa de eventos infecciosos en pacientes en tratamiento con UST a largo plazo (hasta tres años) y establecen una comparación con las infecciones recogidas en una población controlada de pacientes con Ps moderada y severa asistidos con tratamientos sistémicos tradicionales.

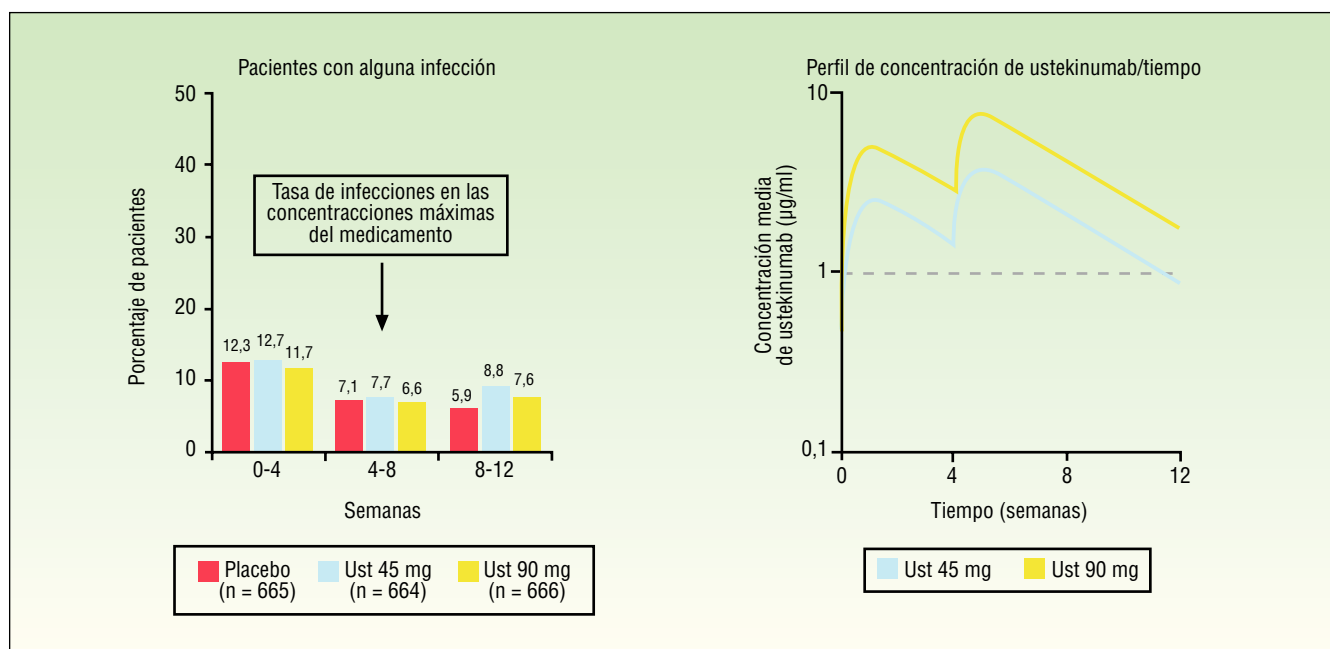
El análisis en profundidad de las infecciones en pacientes tratados con UST registradas en los ensayos de referencia corresponde a un trabajo de Leonardi et al<sup>7</sup> que recoge los datos de 1.965 pacientes incluidos tratados con UST en PHOENIX 1 y 2, con un seguimiento medio de 102,9 semanas por paciente y una exposición media al fármaco de 92,7 semanas (descontando los períodos de placebo planificados en el ensayo). Las tasas y características globales de las infecciones en general e infecciones severas, así como los porcentajes de pacientes que abandonaron los ensayos debido a procesos infecciosos fueron analizados en la semana 12 (final del período controlado con placebo) y hasta el tercer año de seguimiento (pacientes incluidos en dos grupos, 45 y 90 mg de UST cada doce semanas).

De los datos recogidos, sorprenden los porcentajes tan elevados de infecciones en general superiores al 20% a las doce semanas en los tres grupos de pacientes (placebo, UST 45 mg, UST 90 mg) y, sin embargo, tranquiliza la casi nula aparición de infecciones graves (respectivamente: 0,5%, 0 y 0,5%) (tabla 1).

Por otra parte, teniendo en cuenta que se observa que la mayor concentración de UST se alcanza entre la semana 4 y 8 de tratamiento, en el mismo trabajo se analiza si en este mismo período (semana 4 a semana 8) hay una mayor

**Tabla 1** Características y tasa de infecciones en los ensayos PHOENIX 1 y 2

	Hasta la semana 12			Hasta el año 3	
	Placebo	Ustekinumab 45 mg	Ustekinumab 90 mg	Ustekinumab 45 mg	Ustekinumab 90 mg
Pacientes tratados, n	665	664	666	984	1.089
Pacientes con ≥ 1 infección, n (%)	150 (22,6%)	168 (25,3%)	154 (23,1%)	735 (74,7%)	760 (69,8%)
Pacientes con ≥ 1 infección grave, n (%)	3 (0,5%)	0 (0,0%)	3 (0,5%)	14 (1,4%)	19 (1,7%)
Pacientes con ≥ 1 infección que requirió tratamiento, n (%)	52 (7,8%)	41 (6,2%)	55 (8,3%)	349 (35,5%)	367 (33,7%)
Número de infecciones que requirieron tratamiento, n	57	43	64	617	613
Infecciones leves, n (%)	22 (38,6%)	17 (39,5%)	28 (43,8%)	274 (44,4%)	300 (45,2%)
Infecciones moderadas, n (%)	34 (59,6%)	25 (58,1%)	33 (51,6%)	320 (51,9%)	338 (51,0%)
Infecciones graves, n (%)	1 (1,8%)	1 (2,3%)	3 (4,7%)	23 (3,7%)	25 (3,8%)
Duración de las infecciones que requirieron tratamiento, media ± DE	12,0 ± 16,1	13,0 ± 16,6	9,0 ± 73,4	12,0 ± 30,8	12,0 ± 34,2
Pacientes que interrumpieron el tratamiento del estudio debido a alguna infección, n (%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	3 (0,5%)	4 (0,4%)	8 (0,7%)



**Figura 1.** Tasas de infección en distintos puntos temporales durante el intervalo de administración (fase controlada con placebo).

incidencia de infecciones. Para ello, se analizaron por separado los valores correspondientes a tres períodos diferentes en los que se dividió el intervalo habitual de doce semanas entre las dosis programadas de UST (0-4 semanas, 4-8 semanas y 8-12 semanas). El número de infecciones fue similar en los tres períodos, por lo que no se sugiere que exista relación entre la concentración sérica de UST y el riesgo de infección (fig. 1).

El tiempo medio hasta la aparición de infecciones tras la última inyección del fármaco fue de 44 días, por lo que

se confirma que estos eventos aparecen preferentemente en la mitad del intervalo de doce semanas entre las dosis planificadas, con independencia de la dosis de UST administrada, ya sea de 45 o 90 mg.

Además, se observa que la duración de las infecciones se mantiene estable a los tres años de seguimiento, siendo de aproximadamente doce días al igual que en la rama de placebo.

Los datos tras el seguimiento a tres años son equiparables a los recogidos a las doce semanas<sup>8</sup>. Lógicamente, la

ampliación temporal del estudio justifica porcentajes de infección global más elevados (UST 45 mg: 74,7%; UST 90 mg: 69,8%). Sin embargo, el análisis de los eventos registrados sugiere que la frecuencia, severidad y duración de las infecciones no se incrementa con el tiempo de exposición a UST hasta los tres años de seguimiento<sup>7</sup>. De forma paralela, la incidencia de infecciones que requirieron tratamiento antibiótico fue de 36,2/100 pacientes/año en el grupo placebo, en comparación con 37,4/100 pacientes/año en el grupo de UST 45 mg y 38,8/100 pacientes/año en el grupo de UST 90 mg en el período controlado, datos que se mantienen en el análisis a los tres años (34,9/100 pacientes/año y 34,7/100 pacientes/año en los grupos de UST 45 mg y 90 mg, respectivamente).

En el estudio referido de Gordon K et al, las tasas de infecciones severas observadas en los ensayos clínicos analizados se consideraron similares a las esperadas en la población general. La comparación se estableció frente a los datos de una población de pacientes con Ps tratados con terapias sistémicas tradicionales (Marketscan Database). Las tasas de infecciones severas esperadas por 100 pacientes/año fueron de 1,51 (intervalo de confianza 95%, 1,18-1,90), mientras que el valor de las infecciones observadas en los ensayos fue de 1,19 (intervalo de confianza 95%, 0,90-1,54)<sup>8</sup>.

Los datos más recientes en referencia a la seguridad en el uso a largo plazo de UST en Ps fueron presentados en el Congreso Mundial de Dermatología de 2011. Para ello, Reich et al<sup>9</sup> recogen de forma conjunta los datos originados en los ensayos de desarrollo clínico de UST en Ps (los comentados fase II, PHOENIX 1 y 2 y ACCEPT). Los datos son evaluados en 2010, lo que supone una ampliación del período de seguimiento de los pacientes a cuatro años. El número de pacientes evaluados para su análisis es de 3.117 con un seguimiento que llega a los 6.791 pacientes/año; el tiempo de seguimiento medio por paciente en la cohorte era de 2,6 años, si bien un porcentaje notable de los pacientes presentaban tiempos superiores de exposición a UST (el 36% habían recibido tres años de tratamiento, y el 20%, hasta cuatro años).

Las tasas de infecciones severas permanecieron estables durante la extensión del seguimiento de 2009 a 2010, siendo el riesgo en ambos períodos ligeramente superior en la dosis de 90 mg frente a 45 mg (1,50 frente a 0,82 casos por 100 pacientes/año y 1,32 frente a 0,80 casos por 100 pacientes/año, en 2009 y 2010, respectivamente)<sup>9</sup>. De forma paralela, la aparición de eventos infecciosos graves permaneció estable durante los cuatro años de seguimiento [(1,37, 1,03, 0,68 y 1,15 casos por 100 pacientes/año en los años 1, 2, 3 y 4, respectivamente (datos de uso combinado de UST, 45 y 90 mg)<sup>9</sup>], lo que sugiere que no existe un aumento de las infecciones a medida que los pacientes están más expuestos a UST (fig. 2).

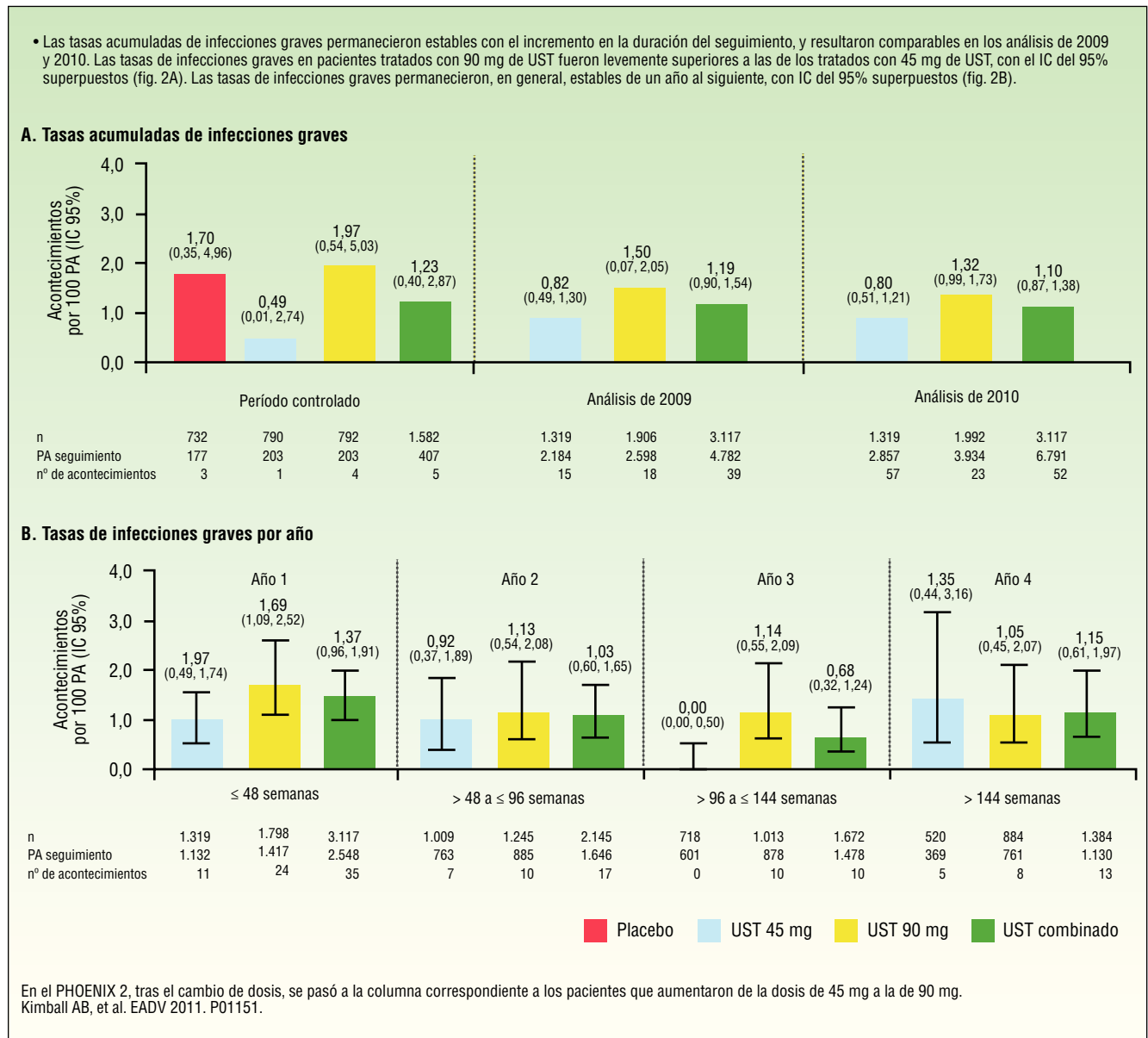
### Inhibición de interleucina 12/23. Mecanismos patogénicos y riesgo teórico de infecciones

La IL-12 es considerada como una citocina crucial para la maduración y desarrollo de los linfocitos Th1 y sus precursores<sup>10</sup> mediante la inducción de interferón  $\gamma$ ; ambos se

consideran especialmente importantes para el desarrollo de inmunidad eficaz frente a microorganismos intracelulares, incluyendo todos los virus y un número significativo de bacterias, parásitos y hongos<sup>10</sup>. Este concepto se ha sostenido en los resultados de la inducción de infecciones experimentales en ratones *knock out* (con gen desactivado) carentes de IL-12 o su receptor (IL-12R).

Paradójicamente, los riesgos de la deficiencia de IL-12 sugeridos en los modelos experimentales mencionados no se han confirmado en los estudios en humanos. La expresión en humanos del déficit de IL-12 se conoce desde 1951, fecha de la primera referencia al síndrome de susceptibilidad mendeliana a enfermedad por micobacterias<sup>11</sup>. Este cuadro predispone a pacientes sin otras comorbilidades al desarrollo de infecciones por micobacterias escasamente virulentas, como el bacilo de Calmette-Guerin y micobacterias atípicas no tuberculosas<sup>12</sup>. Desde 1996, se han identificado mutaciones relacionadas con el síndrome de susceptibilidad mendeliana a enfermedad por micobacterias en seis genes que controlan la producción y respuesta a interferón  $\gamma$ <sup>10</sup>. Estas mutaciones se transmiten con carácter autosómico dominante y ocasionan la producción de proteínas defectuosas o no funcionales<sup>12</sup>, que se traducen en trece variantes del síndrome. El estudio de este grupo de enfermedades es muy difícil debido a su rareza; han sido descritos un total de 73 casos con déficits completos de IL-12 o IL-12R, originados en 21 países distribuidos en cuatro continentes, y por tanto, expuestos a muy diversos ambientes microbiológicos. Curiosamente, estos individuos presentan una susceptibilidad selectiva frente a micobacterias de especies poco virulentas y *Salmonella* (30 casos de 73 pacientes, 41%), pero sin riesgo aumentado de adquisición de las infecciones oportunistas clásicas de las poblaciones inmunocomprometidas (incluyendo bacterias grampositivo y gramnegativo, bacterias intracelulares y hongos)<sup>13-15</sup>. Sin embargo, en todo el desarrollo clínico de UST no se ha descrito ningún caso de *Salmonella* ni de infecciones por micobacterias. Estos datos clínicos, opuestos a los modelos experimentales vigentes, justificarían la seguridad del uso de fármacos bloqueadores de IL-12/IL-23, aunque siempre con la necesidad de evaluar sistemáticamente la situación de cada paciente mediante protocolos de cribado similares a los aplicados a los fármacos anti-TNF.

El inicio del tratamiento con UST no parece suponer un mayor riesgo de eventos infecciosos en las poblaciones estudiadas, y este concepto parece extrapolable a la práctica clínica diaria. Por el contrario, la experiencia acumulada en consulta y reflejada en los registros nacionales de Ps evidenciaba un mayor riesgo de procesos infecciosos —específicamente, la reactivación de infecciones latentes— durante las primeras semanas de tratamiento con otros agentes biológicos, en especial, los agentes bloqueadores del TNF- $\alpha$  (infliximab, adalimumab y etanercept). Sin embargo, a la hora de evaluar este riesgo diferencial debe considerarse el hecho de que los protocolos de cribado de infecciones latentes han sido plenamente instaurados con anterioridad al uso extendido de UST, y sin embargo, su aplicación clínica pudiera ser defectuosa o incompleta en el caso de los agentes biológicos comercializados y en uso desde hace casi una década.



**Figura 2.** Tasas de infecciones graves (A) acumuladas hasta 4 años y (B) por año de exposición a ustekinumab.

En resumen, el estudio de los eventos infecciosos recogidos en ensayos clínicos y experiencia clínica habitual confirma la seguridad del uso de UST frente a la aparición de eventos infecciosos, que hasta la fecha (resultados de seguimiento a cuatro años) se considera equiparable a la población general. Por otra parte, hasta la fecha existe experiencia suficiente como para recomendar su uso en pacientes con comorbilidades infecciosas coexistentes (infección por virus de la hepatitis C o virus de la inmunodeficiencia humana), si bien la descripción de casos esporádicos<sup>16</sup> sugiere una seguridad similar al resto de terapias biológicas, con la ventaja potencial de evitar la toxicidad limitadora que las terapias sistémicas para la Ps pueden ocasionar en estos pacientes. Lógicamente, el tiempo de seguimiento de estos pacientes es insuficiente para determinar de forma definitiva la seguridad a largo plazo del tra-

tamiento con UST en la Ps severa, por lo que se plantea la terapia continua como requisito necesario para el control a largo plazo de los pacientes.

### Conflicto de intereses

Pedro Herranz-Pinto realiza o ha realizado las actividades siguientes: miembro de Advisory Board, consultor, participación en ensayos clínicos, honorarios por impartir ponencias con las siguientes compañías farmacéuticas: Abbott, MSD, Pfizer, Janssen-Cilag, Novartis, Leo Pharma. Elena Sendagorta realiza o ha realizado las actividades siguientes: participación en ensayos clínicos, honorarios por impartir ponencias con las siguientes compañías farmacéuticas: Abbott, Pfizer, Janssen-Cilag, 3M, Leo Pharma.

## Puntos clave

- Los resultados de los ensayos clínicos principales para la comercialización de UST en el tratamiento de la Ps en placas moderada a severa demuestran unas tasas de eventos adversos infecciosos similares a placebo y equiparables a la población general en términos de incidencia absoluta, aparición de infecciones severas y casos que requieren tratamiento antibiótico adicional.
- El seguimiento a tres y cuatro años de la población incluida en los ensayos de referencia confirma porcentajes de incidencia de infecciones similares a las registradas durante el período de seguimiento inicial (doce semanas controladas con placebo). Estas proporciones se mantienen sin cambios en diversos estudios consecutivos, en los que se amplía progresivamente el período de seguimiento de los pacientes.
- Desde el punto de vista teórico, el bloqueo de la vía IL-12/IL-23 puede asociarse a un mayor riesgo de aparición de infecciones por patógenos oportunistas. Sin embargo, este riesgo sólo se ha demostrado en el caso de infecciones por micobacterias atípicas, bacilo de Calmette-Guerin y *Salmonella*, a partir del estudio de pacientes con déficit genético de IL-12 o IL-12R (síndrome mendeliano de susceptibilidad a micobacterias). A pesar de ello, no se ha descrito ningún caso de *Salmonella* ni infección por micobacteria en pacientes tratados con UST en todo su desarrollo clínico.
- El uso de UST en Ps aconseja el mantenimiento estricto, tanto del estudio de las cohortes de pacientes en seguimiento, como de protocolos de actuación clínica y despistaje de infecciones activas o latentes similares a los aplicados para el tratamiento con fármacos anti-TNF.

## Bibliografía

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361:496-509.
2. Lebwohl M. New developments in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol*. 2002;138:686-8.
3. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1339-50.
4. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al; PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371:1665-74.
5. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al; PHOENIX 2 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371:1675-84.
6. Scanlon JV, Exter BP, Steinberg M, Jarvis CI. Ustekinumab: treatment of adult moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1456-65.
7. Leonardi C GL, Wasel N, Yeilding N, Szapary P, Hsu MC, Langley R, et al. Characterization of infections associated with ustekinumab in moderate to severe psoriasis patients. PO49. *Psoriasis 2010*, Congress of the International Psoriasis Network. Paris, 1-4 Jul 2010.
8. Gordon K LC, Griffiths CEM, Szapary P, Yeilding N, Hsu MC, Wasel N, et al. Ustekinumab safety update: cumulative experience from longer term follow-up of patients treated in the ustekinumab psoriasis clinical development program. *Psoriasis 2010*, Congress of the International Psoriasis Network. Paris, 1-4 Jul 2010. Poster 047.
9. Reich K LC, Griffiths CEM, Szapary PO, Wasfi Y, Hsu MC, Gordon K on behalf of the PHOENIX 1 & 2 and ACCEPT investigators. Update on the cumulative safety experience of ustekinumab: results from the ustekinumab psoriasis clinical development program with up to 4 years of follow-up. FC07-03 World Congress of Dermatology. Seúl, Corea, 2011.
10. Trinchieri G, Pflanz S, Kastelein RA. The IL-12 family of heterodimeric cytokines: new players in the regulation of T cell responses. *Immunity*. 2003;19:641-4.
11. Filipe-Santos O, Bustamante J, Chappier A, Vogt G, De Beaucoudrey L, Feinberg J, et al. Inborn errors of IL-12/23- and IFN-gamma-mediated immunity: molecular, cellular, and clinical features. *Semin Immunol*. 2006;18:347-61.
12. Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:581-620.
13. Fieschi C, Casanova JL. The role of interleukin-12 in human infectious diseases: only a faint signature. *Eur J Immunol*. 2003;33:1461-4.
14. MacLennan C, Fieschi C, Lamm DA, Picard C, Dorman SE, Sanal O, et al. Interleukin (IL)-12 and IL-23 are key cytokines for immunity against *Salmonella* in humans. *J Infect Dis*. 2004;190:1755-7.
15. De Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, Cobat A, Boisson-Dupuis S, Feinberg J, et al. Revisiting human IL-12RB1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89:381-402.
16. Herranz-Pinto P S-CE, Casado-Verrier B, Gómez-Fernández C, Alonso-Pacheco ML, Casado-Jiménez ML. Psoriasis en pacientes con coinfección VIH-VHC. Primer año de tratamiento con ustekinumab. Póster Congreso Nacional de Dermatología 2011. Santiago de Compostela, 2011.