



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## DOCUMENTO DE CONSENSO

### Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos, 2013. I. Consideraciones de eficacia y selección del tratamiento

L. Puig<sup>a,\*</sup>, J.M. Carrascosa<sup>b</sup>, G. Carretero<sup>c</sup>, P. de la Cueva<sup>d</sup>, R.F. Lafuente-Urrez<sup>e</sup>, I. Belinchón<sup>f</sup>, M. Sánchez-Regaña<sup>g</sup>, M. García-Bustínduy<sup>h</sup>, M. Ribera<sup>i</sup>, M. Alsina<sup>j</sup>, C. Ferrándiz<sup>b</sup>, E. Fonseca<sup>k</sup>, V. García-Patos<sup>l</sup>, E. Herrera<sup>m</sup>, J.L. López Estebaranz<sup>n</sup>, S.E. Marrón<sup>ñ</sup>, J.C. Moreno<sup>o</sup>, J. Notario<sup>p</sup>, R. Rivera<sup>q</sup>, C. Rodríguez-Cerdeira<sup>r</sup>, A. Romero<sup>s</sup>, R. Ruiz-Villaverde<sup>t</sup>, R. Taberner<sup>u</sup>, D. Vidal<sup>v</sup> y Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España

<sup>c</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

<sup>d</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Reina Sofía, Tudela, España

<sup>f</sup> Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

<sup>g</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España

<sup>h</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, España

<sup>i</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitari de Sabadell–Corporació Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España

<sup>j</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Clinic, Barcelona, España

<sup>k</sup> Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de La Coruña, La Coruña, España

<sup>l</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>m</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>n</sup> Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, España

<sup>ñ</sup> Unidad Clínica de Dermatología, Hospital de Alcañiz, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Alcañiz, España

<sup>o</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>p</sup> Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, España

<sup>q</sup> Servicio de Dermatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>r</sup> Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

<sup>s</sup> Servicio de Dermatología, Hospital de Fuenlabrada, Fuenlabrada, España

<sup>t</sup> Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

<sup>u</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

<sup>v</sup> Servicio de Dermatología, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, Sant Joan Despí, España

Recibido el 22 de enero de 2013; aceptado el 2 de abril de 2013

Disponible en Internet el 15 de junio de 2013

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [lpuig@santpau.cat](mailto:lpuig@santpau.cat) (L. Puig).

**PALABRAS CLAVE**

Psoriasis;  
 Biológicos;  
 Guía;  
 Tratamiento;  
 Adalimumab;  
 Etanercept;  
 Infliximab;  
 Ustekinumab;  
 Terapia biológica

**KEYWORDS**

Psoriasis;  
 Biologic agents;  
 Clinical practice  
 guidelines;  
 Treatment;  
 Adalimumab;  
 Etanercept;  
 Infliximab;  
 Ustekinumab;  
 Biologic therapy

**Resumen** La terapia biológica representa una alternativa bien establecida en el manejo de la psoriasis moderada y grave. Sin embargo, su elevado coste, la experiencia relativamente limitada en su empleo clínico y la abundancia de publicaciones existentes hacen necesario el desarrollo de unas directrices basadas en la evidencia científica disponible y en el consenso de un grupo de expertos. El objetivo ideal del tratamiento de la psoriasis es conseguir y mantener a largo plazo un blanqueamiento completo o prácticamente completo o, en su defecto, una mínima afectación localizada y controlable con tratamientos tópicos. Aunque la evidencia disponible permite comparar de forma directa o indirecta la eficacia y las posibilidades de fracaso terapéutico primario o secundario de los diferentes fármacos según parámetros objetivos, las limitaciones en la extrapolación de los ensayos clínicos a la clínica diaria condicionan que la elección del fármaco y de la pauta de administración se realicen de forma individualizada en función de las características de cada paciente. La presente actualización de las directrices para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) incorpora la información más reciente disponible a este respecto.  
 © 2013 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

### Spanish Evidence-Based Guidelines on the Treatment of Psoriasis With Biologic Agents, 2013. Part 1: On Efficacy and Choice of Treatment

**Abstract** Biologic therapy is a well-established strategy for managing moderate and severe psoriasis. Nevertheless, the high cost of such therapy, the relatively short span of clinical experience with biologics, and the abundance of literature now available on these agents have made evidence-based and consensus-based clinical guidelines necessary. The ideal goal of psoriasis treatment is to achieve complete or nearly complete clearing of lesions and to maintain it over time. Failing that ideal, the goal would be to reduce involvement to localized lesions that can be controlled with topical therapy. Although current evidence allows us to directly or indirectly compare the efficacy or risk of primary or secondary failure of available biologics based on objective outcomes, clinical trial findings cannot be directly translated to routine practice. As a result, the prescribing physician must tailor the treatment regimen to the individual patient. This update of the clinical practice guidelines issued by the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV) on biologic therapy for psoriasis incorporates information from the most recent publications on this topic.  
 © 2013 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

## Introducción

El Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología ha puesto en marcha un proyecto para desarrollar y mantener actualizadas las directrices basadas en la evidencia científica para el tratamiento sistémico de la psoriasis con agentes biológicos. El objetivo de las mismas es poner a disposición de todos los dermatólogos una herramienta de decisión terapéutica basada en la evidencia científica disponible, que contribuya al tratamiento óptimo de los pacientes con psoriasis moderada/grave y que pueda servir de referencia a los farmacéuticos y gestores hospitalarios y a las autoridades sanitarias.

## Antecedentes

La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica y recidivante que afecta a aproximadamente a un 1,4% de la población española, con diferencias geográficas (1,2 a 1,9%)<sup>1</sup>. En los últimos años se ha reconocido la asociación de la psoriasis con una serie de comorbilidades, lo que ha llevado a considerarla como una enfermedad sistémica con

manifestaciones predominantemente cutáneas<sup>2</sup>, que determinan una significativa reducción de la calidad de vida<sup>3</sup> con repercusiones en el ámbito físico, emocional, sexual y laboral-económico de los pacientes.

Entre dichas comorbilidades merece especial atención la artritis psoriásica, una artropatía inflamatoria frecuentemente incapacitante que por lo general aparece un promedio de 10 años después del diagnóstico de la enfermedad cutánea, y cuya prevalencia puede variar entre un 6 y un 26%, dependiendo de la población estudiada<sup>4</sup>. En España, según los resultados del primer estudio epidemiológico realizado en una población de 3.320 pacientes con psoriasis moderada/grave, el 13% tiene un diagnóstico confirmado de artritis psoriásica<sup>5</sup>.

Para definir la gravedad de la psoriasis en la práctica clínica dermatológica se utiliza normalmente el porcentaje de superficie corporal afectada (BSA) (considerando la palma de la mano como un 1% de dicha superficie) o el *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI)<sup>6,7</sup>. Otras medidas que se han empleado como parámetros de gravedad de la psoriasis y para evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas son el *Physician's Global Assessment* (PGA) y parámetros de calidad de vida, como el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Existe una buena correlación entre el PASI y el PGA,

pero el primero está mejor validado y es el parámetro de elección para determinar la respuesta en los ensayos clínicos<sup>8</sup>. Por lo que respecta a la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud, el DLQI es el índice más utilizado mundialmente; es fácil de utilizar y sensible al cambio, pero se ve limitado por su carácter unidimensional y su variable adaptación transcultural<sup>9</sup>.

La afectación cutánea objetivable, aunque resulta fundamental para la correcta valoración de la respuesta en los ensayos clínicos, es en muchos casos insuficiente como criterio de gravedad teniendo en cuenta las necesidades del paciente y, en la actualidad, existe consenso en España en establecer una definición operativa de psoriasis moderada/grave como la que presentan los pacientes que son candidatos a tratamiento sistémico y/o fototerapia<sup>10</sup>.

Existen diversos tratamientos sistémicos aprobados para su uso en la psoriasis moderada/grave: fototerapia (radiación ultravioleta: ultravioleta A, ultravioleta B [UVB] o UVB de banda estrecha), fotoquimioterapia (psoralenos más radiación ultravioleta A), agentes sistémicos clásicos (ciclosporina, metotrexato y acitretina) y agentes biológicos (adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab). Estos tratamientos pueden ser empleados solos, en combinación con tratamientos tópicos o combinados entre sí (aunque algunas combinaciones pueden no ser apropiadas por el potencial aumento de toxicidad hepática, renal o metabólica o de inmunosupresión). La decisión terapéutica debe estar basada en una experiencia clínica amplia por parte del dermatólogo prescriptor, y en las características individuales del paciente y del curso y momento evolutivo de la enfermedad en cada caso.

Los tratamientos biológicos están diseñados para bloquear específicamente dianas moleculares relevantes en la patogenia de la psoriasis, y presentan un perfil de eficacia/riesgo favorable, demostrado en extensos estudios clínicos y poscomercialización en pacientes con psoriasis y en otras indicaciones.

## Justificación

El elevado coste de los fármacos biológicos, la experiencia relativamente limitada en su empleo clínico y la abundancia de publicaciones existente hacen necesario el desarrollo de unas directrices basadas en la evidencia científica disponible y el consenso de un grupo de expertos, cuyo objetivo debe ser proporcionar el máximo beneficio terapéutico a los pacientes y servir de guía para la prescripción eficaz y segura por parte del dermatólogo. Existen en la literatura diversas directrices nacionales y europeas que abordan el manejo terapéutico de la psoriasis con agentes biológicos<sup>11-17</sup>, pero la retirada de efalizumab, la incorporación de ustekinumab y la aparición de nuevas evidencias científicas, junto con las críticas aparecidas a algunas directrices existentes<sup>18</sup>, justifican la presente publicación como actualización de las directrices españolas previamente publicadas<sup>12</sup>.

En estas directrices se revisan las evidencias científicas disponibles acerca de la eficacia y seguridad de adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, los criterios de selección de los pacientes candidatos a ser tratados con agentes biológicos y la actitud terapéutica en lo que se refiere al inicio del

tratamiento, la respuesta o fracaso terapéuticos, así como el mantenimiento, la retirada, la reanudación y el posible ajuste del tratamiento en cada caso.

## Métodos

En la redacción de estas directrices ha participado un panel de expertos integrantes del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), con especial dedicación y experiencia en el tratamiento de la psoriasis moderada/grave, y han sido sometidas a la consideración de todos los miembros del Grupo Español de Psoriasis antes de su publicación.

Se han consultado las últimas ediciones de las directrices<sup>11-17,19</sup>, revisiones sistemáticas<sup>20-23</sup>, metaanálisis<sup>24-31</sup> y análisis de eficiencia<sup>32-36</sup> referidos al tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos publicadas hasta la fecha y se ha efectuado una revisión en las bases de datos Medline y Cochrane de la literatura referente a ensayos clínicos con adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab publicados hasta septiembre de 2012. Las referencias así obtenidas se han evaluado de acuerdo con criterios previamente establecidos<sup>17</sup> para definir el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación en cada caso. Asimismo, se han revisado las correspondientes fichas técnicas de cada agente biológico<sup>37-40</sup> y se ha hecho una revisión bibliográfica para complementar la información disponible.

## Actualización y limitaciones

Las presentes directrices contienen la mejor información disponible en el momento de su redacción, y está prevista su actualización periódica. Las conclusiones o recomendaciones que contienen pueden verse modificadas por nuevos datos que aparezcan en el futuro. Estas directrices están destinadas a proporcionar ayuda al dermatólogo en el tratamiento de la psoriasis moderada/grave con agentes biológicos, y no pretenden ser una guía estricta de tratamiento; en cada caso la decisión terapéutica debe ser individualizada con el objetivo de beneficiar al paciente, basada en la ficha técnica de cada fármaco y teniendo en cuenta las consideraciones farmacoeconómicas que procedan.

## Pacientes candidatos a tratamiento con agentes biológicos

Los tratamientos biológicos están indicados (según las correspondientes fichas técnicas de la *European Medicines Agency* [EMA]) de forma general en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas moderada/grave que no han respondido, tienen contraindicación o presentan intolerancia/efectos adversos a otro tratamiento sistémico. En la mayoría de los ensayos clínicos con agentes biológicos efectuados y presentados a las agencias reguladoras con fines de autorización, los criterios de inclusión han sido la presencia de psoriasis en placas moderada/grave (con PASI  $\geq$  10-12), sin otros calificativos, por lo que la *Food and Drug Administration* (FDA) no incluye el condicionante anteriormente enunciado.

**Tabla 1** Recomendaciones: criterios de elegibilidad para el tratamiento biológico

Está indicado el tratamiento sistémico (convencional o biológico) en pacientes con psoriasis moderada/grave, es decir que cumplan alguna de las siguientes condiciones: a) no controlable con tratamiento tópico; b) con formas extensas ( $BSA \geq 5-10\%$ ),  $PASI \geq 10$ ; c) empeoramiento rápido; e) compromiso de áreas visibles; f) limitación funcional (palmoplantar, genital); h) con percepción de gravedad subjetiva ( $DLQI > 10$ ); o i) eritrodermia o psoriasis pustulosa extensa; j) asociada a artropatía psoriásica<sup>10</sup>. (Nivel de evidencia 4, consenso)

Según las fichas técnicas actualmente vigentes los tratamientos biológicos están indicados en el tratamiento de pacientes con psoriasis moderada/grave que no han respondido, tienen contraindicación o presentan intolerancia, efectos adversos o probable toxicidad —aguda o por dosis acumulada— a los tratamientos sistémicos clásicos, incluyendo acitretina, metotrexato, ciclosporina, fototerapia o foto(quimio)terapia, o de otros tratamientos biológicos e incluyen en esta definición<sup>10</sup> (Nivel de evidencia 4, consenso):

1. Pacientes en quienes no se consigue un control eficaz con los agentes sistémicos disponibles, solos o en combinación
2. Pacientes que presentan recaídas rápidas (en menos de 3 meses) después de suspender cualquier tipo de tratamiento
3. Pacientes que requieren dosis altas de tratamiento sistémico clásico (con riesgo de aparición de efectos adversos por toxicidad aguda o acumulada en un porcentaje significativo de pacientes)
4. Pacientes con intolerancia a algún tratamiento sistémico (aparición de toxicidad o efectos adversos a dosis eficaces) o riesgo elevado (por la dosis o la duración del tratamiento, susceptibilidad individual, factores de riesgo individual —edad, sexo, comorbilidades o posibles interacciones medicamentosas—) de toxicidad acumulativa con metotrexato, ciclosporina, acitretina o foto(quimio)terapia, incluso en ausencia de alteraciones analíticas
5. Pacientes que por razones laborales, de horario, desplazamiento o disponibilidad no sean susceptibles de recibir tratamiento con foto(quimio)terapia

En el Documento de consenso de la AEDV<sup>10</sup> se define como psoriasis moderada/grave la que requiere (o ha requerido previamente) tratamiento sistémico, incluyendo fármacos convencionales, agentes biológicos y/o foto(quimio)terapia (tabla 1).

La elección del tratamiento biológico debe regirse por los criterios de uso de la ficha técnica y las guías terapéuticas diseñadas al respecto por grupos de expertos y, además, debe ser individualizada teniendo en cuenta factores como la presencia de enfermedades concomitantes, artritis psoriásica, edad, peso, expectativas y estilo de vida del paciente y riesgo de efectos adversos, así como las características de la enfermedad desde un punto de vista histórico (tratamientos previos) y del grado de actividad de la psoriasis en el momento de la prescripción.

Todos los agentes biológicos aprobados para el tratamiento de la psoriasis deben estar disponibles para todos los pacientes candidatos a tratamiento, sin retrasos innecesarios ni limitaciones de cualquier tipo que puedan implicar una falta de equidad para el paciente.

## Prescriptores de tratamientos biológicos para pacientes con psoriasis

Los tratamientos biológicos deben ser prescritos por dermatólogos con experiencia en el tratamiento de la psoriasis con agentes sistémicos. Hay que insistir en la conveniencia de documentar la medición de la afectación de la enfermedad en el paciente (PASI, BSA, PGA, DLQI, etc.), de forma que permita evaluar la respuesta en cada paciente y justificar el tratamiento ante posibles auditores.

## Fases del tratamiento

El tratamiento sistémico de la psoriasis con agentes biológicos puede definirse en 2 fases: la fase de inducción y la fase de mantenimiento. La fase de inducción, de forma

general, corresponde al período de tratamiento hasta la semana 16, aunque dependiendo del fármaco y la dosis este período puede extenderse hasta la semana 24, momento en que se alcanza la meseta de eficacia para todos los fármacos biológicos<sup>41,42</sup>. El tratamiento a partir de entonces se considera que entra en la fase de mantenimiento, y deben tenerse en cuenta las características especiales del tratamiento a largo plazo.

## Definición de fracaso o fallo terapéutico

El fracaso terapéutico es una consideración de gran relevancia en terapia biológica, ya que generalmente obliga a un cambio de agente biológico, con el consiguiente incremento del coste (el coste de adquisición del primer agente fallido más la diferencia entre el coste de adquisición de las dosis correspondientes a la fase de carga del sustituto y la de mantenimiento del primero)<sup>42</sup>.

El fracaso o fallo terapéutico primario se define por la incapacidad de alcanzar una respuesta PASI 50 (50% de mejora con respecto al PASI basal) o «umbral de eficacia»<sup>14,43</sup> durante la fase de inducción terapéutica. Aunque este se considera el criterio fundamental para decidir el fallo terapéutico, deberá confirmarse de forma individual, a partir del criterio conjunto del médico y el paciente en función del impacto subjetivo del beneficio, la historia terapéutica y las posibilidades alternativas.

Se entiende por fallo secundario la pérdida de respuesta PASI 50 durante la fase de mantenimiento del tratamiento, aunque se pueden establecer definiciones alternativas basadas en el PASI absoluto (5), el PGA o la combinación del PASI y una medida de calidad de vida<sup>10</sup>. Los miembros del Grupo Español de Psoriasis consideran que sería criterio de fracaso terapéutico para la mayoría de pacientes un valor absoluto de índice PASI > 5 o un valor de PGA > 2, aunque debe tenerse en cuenta el grado de aceptación por parte del paciente.

Según las fichas técnicas (*Summary of Product Characteristics*) de la EMA<sup>37-40</sup> se debe tomar una decisión con respecto a la continuación del tratamiento (basada en el fracaso terapéutico) en momentos diferentes para cada biológico: a las 12 semanas del inicio del tratamiento en el caso de etanercept, a las 14 o 22 semanas en el caso de infliximab<sup>42</sup>, a las 16 en el caso de adalimumab y a las 28 antes de la cuarta inyección en el caso de ustekinumab. En la práctica clínica habitual la decisión referente al fracaso o éxito de tratamiento no tiene en cuenta estas diferencias y se realiza para todos ellos entre las semanas 16 y 24, una vez transcurrida la fase de inducción terapéutica<sup>41</sup>, y generalmente antes de prescribir la siguiente inyección o caja de tratamiento.

### Actuación en caso de fallo terapéutico primario o secundario

Tras la elección de un fármaco biológico determinado, y en el caso de fallo terapéutico primario o secundario, existen 3 alternativas posibles con vistas a optimizar los resultados: intensificación del tratamiento, cambio de biológico y combinaciones terapéuticas.

La intensificación del tratamiento (aumento de la dosis o acortamiento del intervalo de administración), aunque no está aprobada de forma explícita en la ficha técnica, se ha empleado durante ensayos clínicos y extensión en abierto para todos los fármacos biológicos disponibles<sup>44,45</sup>. En pacientes con fallo terapéutico primario o secundario frente a adalimumab se ha propuesto aumentar temporalmente la dosis de este fármaco a 40 mg/semana, lo que permite alcanzar la respuesta PASI 75 o volver a la dosis habitual (40 mg cada 15 días), en el 27% de los pacientes a las 12 semanas y el 38% a las 24 semanas<sup>46</sup>. Los pacientes con mayor probabilidad de respuesta a la intensificación de la dosis (48%) son los que presentan un fallo terapéutico secundario, con relativamente bajo peso y enfermedad de corta evolución. En una cohorte observacional prospectiva de pacientes con fallo terapéutico a adalimumab en los que se intensificó la dosis, el 25% de los pacientes alcanzaron una respuesta PASI 50 a las 12 semanas y el 35% a las 24 semanas, mientras que los porcentajes correspondientes al resultado del tratamiento combinado con metotrexato sin aumentar la dosis fueron del 9 y 18%, respectivamente<sup>47</sup>.

En la fase de seguimiento en abierto (OLE) del estudio PHOENIX 2 con ustekinumab, en la que se ofreció libertad para, de común acuerdo entre médico y paciente, modificar la pauta terapéutica (reducir de 12 a 8 semanas el intervalo y/o pasar de 45 a 90 mg), se intensificó el tratamiento en el 28% de los casos entre las semanas 52 y 244<sup>48</sup>. En el 51% de los pacientes (230/454) los ajustes realizados durante la fase OLE tuvieron lugar cuando los pacientes ya presentaban respuesta PASI 75, y en el 12% (55/454) de los pacientes se había alcanzado la respuesta PASI 90. Entre los pacientes con respuesta <PASI 75 en el momento del ajuste de la dosis, la mayor parte (70-80%) alcanzó y mantuvo respuestas PASI 75 hasta 3 años más tarde.

Aunque no existen estudios específicos en psoriasis, la intensificación del tratamiento es habitual en el manejo

clínico de infliximab, con reducción de los intervalos entre infusiones desde 8 semanas a 6 o incluso 4 semanas<sup>49</sup>.

La ficha técnica de etanercept recomienda el tratamiento con dosis de 50 mg por semana a partir de las 12 semanas; sin embargo, la experiencia de la fase OLE de ensayos clínicos indica que algunos pacientes que pierden la respuesta tras la fase de inducción pueden recuperarla manteniendo la dosis de 100 mg por semana<sup>50</sup>.

La estrategia alternativa (cambio de biológico) es preferible desde un punto de vista farmacoeconómico<sup>51</sup>.

Cuando se plantee el cambio de un biológico por otro por fallo primario o secundario del primero, el prescriptor deberá tener en cuenta múltiples variables, incluyendo las comparaciones apareadas de las tasas de respuesta PASI 75 (fig. 1), la presencia o no de artritis psoriásica activa, las características clínicas del paciente (peso, riesgo de infecciones, comorbilidades o contraindicaciones relativas específicas de cada biológico), el mecanismo de acción, la conveniencia de la posología y la vía de administración, el sobrecoste de la inducción y consideraciones farmacoeconómicas, entre otras.

Estas mismas consideraciones deberán influir en la decisión cuando se plantee el cambio como consecuencia de un acontecimiento adverso, aunque en este caso adquiere especial importancia el riesgo relativo de infecciones, la inmunogenicidad o la posible especificidad de fármaco o «clase terapéutica» de las reacciones paradójicas o la inducción de respuestas autoinmunes, entre otros aspectos.

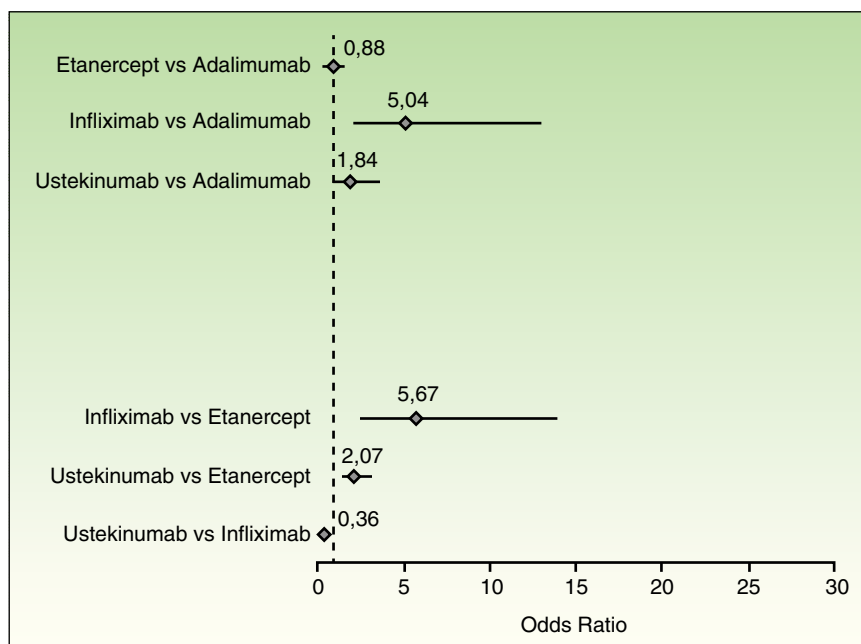
No existe, en el momento actual, información suficiente que permita establecer recomendaciones definitivas acerca de cuál es el biológico preferible frente a fracaso primario o secundario de otro. Se ha demostrado que en pacientes con fallo primario o secundario tras 3-6 meses de tratamiento con etanercept se consigue alcanzar una respuesta PGA < 2 en el 49% de los tratados con adalimumab durante 16 semanas<sup>52</sup> y en el 65% de los tratados con infliximab durante 10 semanas<sup>53</sup>; un 49% de los pacientes tratados con ustekinumab 90 mg consiguieron una respuesta PASI 75 a las 12 semanas de la sustitución<sup>54</sup>. También existen publicaciones que indican buena respuesta tras el cambio de infliximab a etanercept<sup>55</sup> o de antiTNF a ustekinumab<sup>56</sup>.

Hay datos que sugieren que la respuesta en pacientes previamente tratados con biológicos es algo inferior en el caso de etanercept, ustekinumab y adalimumab, mientras que la respuesta a infliximab no depende de la exposición previa a otro biológico<sup>19</sup>; sin embargo, la evidencia científica disponible es insuficiente para establecer el orden idóneo de preferencia cuando se plantea el empleo de un biológico como segunda línea terapéutica en pacientes con fracaso primario o secundario a un tratamiento previo con otro agente biológico.

El tratamiento combinado se emplea frecuentemente para mejorar la eficacia terapéutica de los agentes biológicos, incluso en ausencia de fracaso terapéutico, y se discute más adelante en un apartado propio.

### Eficacia terapéutica

El objetivo ideal del tratamiento de la psoriasis es conseguir y mantener a largo plazo un blanqueamiento completo o prácticamente completo (PGA ≤ 1, con mínima extensión de



**Figura 1** Modelo de efectos aleatorios que muestra las comparaciones apareadas de las tasas de respuesta PASI 75 a los biológicos. Los rombos representan las OR y las líneas los IC 95%. Modificada de Lin et al.<sup>30</sup>.

la superficie afecta), o en su defecto una mínima afectación localizada y controlable con tratamientos tópicos ( $PGA \leq 2$ ,  $PASI < 5$ )<sup>10</sup>.

El objetivo terapéutico en la fase de inducción es alcanzar una mejoría de por lo menos el 75% con respecto al PASI basal (una respuesta  $\geq$  PASI 75), y una respuesta óptima sería una respuesta  $\geq$  PASI 90 (equivalente a la ausencia de manifestaciones clínicas —blanqueamiento— o mínimos signos de enfermedad) y un PASI absoluto  $< 5$  o incluso  $< 3$ <sup>10</sup>; el criterio de PASI absoluto ya se está empleando en la práctica clínica para evaluar la eficacia del tratamiento biológico a largo plazo<sup>57</sup>. En los pacientes con PASI basal  $\geq 20$  la respuesta PASI 75 puede ser insuficiente como objetivo terapéutico a largo plazo (más allá de 6 meses), ya que el PASI obtenido será superior a 5 en valor absoluto.

Cuando la respuesta es inferior a PASI 75 debe modificarse el tratamiento si el paciente no está satisfecho o la psoriasis tiene un impacto significativo sobre la calidad de vida del paciente ( $DLQI > 5$ )<sup>41</sup>. Una respuesta inferior a PASI 50 se considera un fracaso terapéutico (primario durante la fase de inducción, secundario si antes se ha conseguido una respuesta adecuada), por lo que con frecuencia debe sustituirse el tratamiento, o una recaída (si se ha suspendido el tratamiento). Sin embargo, la consecución de una mejoría del 50% del PASI puede ser considerada como suficiente en algunos pacientes seleccionados en los que no existan otras alternativas, estas no sean eficaces o no puedan administrarse.

Los parámetros de eficacia basados en la evaluación del paciente (*patient reported outcomes*), o diferentes del PASI, cuando se someten a metaanálisis no permiten diferenciar adecuadamente los biológicos actualmente disponibles para el tratamiento de la psoriasis<sup>58</sup>. Si se considera como objetivo terapéutico alcanzar un DLQI de 0 o 1, la respuesta PASI 90 (90% o más de mejoría con respecto al PASI basal) se correlaciona mucho mejor con este objetivo que la respuesta PASI

75<sup>59</sup> y la mejoría en el DLQI con respecto a su valor basal, también es superior en los pacientes con respuesta óptima<sup>60</sup>.

La máxima eficacia terapéutica de todos los agentes biológicos disponibles para el tratamiento de la psoriasis se consigue en un plazo inferior o igual a 6 meses en la mayoría de los pacientes. El objetivo terapéutico del tratamiento de mantenimiento debe ser mantener la eficacia a largo plazo, para lo que se deben tener en cuenta posibles ajustes de la dosis o de los intervalos de tratamiento durante períodos de tiempo adecuados, combinaciones con otras terapias (tratamientos tópicos, fototerapia o sistémico) y, si procede, modificar factores como la obesidad o el sedentarismo. Debe evaluarse el resultado de cualquier intervención en un plazo máximo de 3 meses.

## Selección del agente biológico

El principal factor determinante de la elección de un biológico o del cálculo de su cociente coste/beneficio es la eficacia del mismo, referida a la situación basal y evaluada a partir de la evidencia científica obtenida en los ensayos clínicos. Para ello, los criterios empleados con mayor frecuencia para la comparación son los porcentajes de pacientes que alcanzan la respuesta PASI 75, PASI 90 y PASI 50 para cada uno de los fármacos disponibles. No obstante, hay que tener en cuenta que, en la realidad clínica, las poblaciones de pacientes son muy diferentes a las de los ensayos clínicos<sup>61</sup>, y las tasas de respuesta permite hacer inferencias poblacionales, pero no predecir la respuesta individual de cada paciente.

El porcentaje de pacientes que alcanzan una respuesta PASI 75 en los diferentes ensayos clínicos es el parámetro de eficacia que se ha considerado como más relevante para su valoración por las autoridades sanitarias con vistas a la eventual aprobación del producto en los diferentes ensayos clínicos<sup>54,62-81</sup>, y es el que se emplea en la mayoría

de metaanálisis<sup>25-30,36</sup>. Sin embargo, el momento en que se evalúa dicha respuesta (*primary outcome*) varía para cada fármaco biológico en función del diseño del correspondiente ensayo clínico. Con el objetivo de ofrecer una evaluación homogénea para todos los fármacos disponibles se han propuesto metaanálisis a las 24 semanas<sup>31</sup>, momento que corresponde al final de la fase de inducción de la respuesta terapéutica. Para todos los biológicos ya se ha alcanzado en este momento la meseta de respuesta PASI 75, a partir de la cual no aumenta el porcentaje de respondedores<sup>42</sup>; cuando la duración de la fase de asignación a placebo es inferior se arrastran los resultados de la última observación (*last observation carried forward* o LOCF).

Se han publicado algunos estudios comparativos directos entre biológicos<sup>54,68,69</sup>, de los que el más relevante es el estudio ACCEPT, por incluir en la comparación 2 biológicos actualmente comercializados<sup>54</sup>. En dicho ensayo se observó una respuesta PASI 75 en la semana 12 en el 72% de los pacientes tratados con ustekinumab 45 mg (pacientes de peso menor o igual a 100 kg) y en el 65% de los tratados con ustekinumab 90 mg (pacientes de peso superior a 100 kg), en comparación con el 57% de los pacientes que recibieron etanercept 50 mg 2 veces por semana<sup>40</sup>. En este estudio la elección del punto temporal de comparación (12 semanas) se ha criticado, puesto que no permite evaluar la máxima capacidad de respuesta de etanercept<sup>18,82</sup> ni tampoco de ustekinumab<sup>76,77</sup>, y la ausencia de un brazo control con placebo plantea problemas metodológicos al efectuar el metaanálisis.

Por los motivos anteriormente mencionados al hablar de objetivos terapéuticos tienen una especial relevancia clínica las tasas de respuesta PASI 90, en especial una vez transcurrida la fase de inducción terapéutica (16 a 24 semanas). La respuesta PASI 90 es especialmente relevante desde el punto de vista clínico ya que, por lo general, coincide con valores absolutos de PASI inferiores a 3, equiparables a blanqueamiento completo o casi completo, habitualmente satisfactorios tanto para el paciente como para el dermatólogo.

También es muy importante tener en cuenta la tasa de respuesta PASI 50, puesto que no alcanzarla o perderla define el fracaso (primario o secundario, respectivamente) que, habitualmente, obliga a sustituir el biológico, recurrir a combinaciones o intensificar el tratamiento.

A igualdad de eficacia (PASI 75) serán preferibles biológicos con una mayor tasa de respuesta PASI 50, o dicho de otra manera, una menor tasa de fracaso terapéutico primario (1-PASI 50). Cuanto menor sea la tasa de fracaso primario menor será la probabilidad de tener que sustituir el biológico durante la fase de inducción, con el consiguiente efecto contraproducente desde el punto de vista psicológico, de tiempo perdido y de coste asociado al cambio (*switching*), puesto que la fase de carga farmacocinética o inducción es más costosa que la fase de mantenimiento. Adalimumab es el biológico con un menor sobrecoste de la fase de inducción con respecto al mantenimiento (un 18% a las 16 semanas)<sup>51</sup>.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente mencionado, la consulta de las [tablas 2 a 5](#) permitirá una comparación basada en metaanálisis recientes de las diversas tasas de respuesta PASI 50, PASI 75 y PASI 90 medidas en el momento de evaluación de la variable de respuesta principal. En la

[tabla 6](#) se recogen los resultados del metaanálisis que considera la respuesta a 24 semanas (con LOCF)<sup>31</sup>. Una limitación de los metaanálisis publicados es el empleo, para los cálculos, de los datos de ustekinumab globales según las dosis empleadas en los ensayos clínicos, y no solo los datos correspondientes a pacientes tratados según la ficha técnica, es decir, 45 mg para los que pesan 100 kg o menos y 90 mg para los que pesan más de 100 kg.

Los resultados se presentan en forma de probabilidad de respuesta, diferencia de riesgo (RD) o eficacia incremental (diferencia de las tasas de respuesta con respecto al placebo), riesgo relativo (RR) u *odds ratio* (OR) (razón de probabilidades). Es importante comprender la diferencia entre RR y OR. Si para un biológico determinado la tasa de respuesta PASI 75 es del 75%, es  $75/25 = 3$  veces más probable alcanzarla que no alcanzarla: las apuestas (*odds*) son 3 a 1; mientras que en el caso del placebo la respuesta PASI 75 es 5% y la probabilidad (*odds*) de conseguir la respuesta es  $5/95$ , o 0,0526; el RR (fármaco con respecto a placebo) de alcanzar la respuesta PASI 75 es  $75/5$ , o 15, mientras que la OR es  $75 \times 95/25 \times 5 = 57$ .

En la interpretación de estas tablas se debe tener en cuenta que si los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) se solapan no puede afirmarse que exista una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la eficacia entre 2 biológicos.

Finalmente, en la [figura 1](#) se recogen los resultados de una comparación bilateral basada en un metaanálisis bayesiano en red<sup>30</sup>; cuando los IC 95% (en este tipo de metaanálisis se habla de «intervalos creíbles») no sobrepasan el valor 0 de las OR puede afirmarse la superioridad (a la derecha) o inferioridad (a la izquierda) del primer miembro del par.

## Otros criterios de selección

Para la selección de un biológico u otro hay que tener en cuenta múltiples aspectos relacionados con las características del paciente, la enfermedad y el tratamiento en sí. Por lo que se refiere al paciente habrá que tener en cuenta las comorbilidades que representan una contraindicación relativa en el caso de los agentes dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF), como son la existencia de insuficiencia cardíaca congestiva avanzada, lupus eritematoso y otras enfermedades autoinmunes, así como la presencia de enfermedad desmielinizante<sup>83</sup>. En estos casos ustekinumab sería la primera alternativa terapéutica.

Existen datos que sugieren que el riesgo de determinadas infecciones es algo menor con etanercept que con otros anti-TNF<sup>84,85</sup>, pero no disponemos de evidencias que permitan extrapolar posibles conclusiones (y recomendaciones) a pacientes con psoriasis. Aunque la experiencia es limitada, también existe mayor experiencia con este fármaco en el tratamiento de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C y la infección por el VIH, si bien la elección de un fármaco biológico en estos pacientes debe realizarse de forma individualizada y acompañarse de una monitorización adecuada y conjunta con el médico a cargo de la infección crónica<sup>86,87</sup>.

**Tabla 2** Resultados de eficacia incremental (porcentaje) medida en el momento de evaluación de la variable de respuesta principal en cada ensayo según el metaanálisis de Ferrándiz et al.<sup>36</sup>

		PASI 75 (IC 95%)
Etanercept 25 mg 2 × semana	Semana 12	31,19% (26,80-35,59)
Etanercept 50 mg 2 × semana	Semana 12	44,41% (40,34-49,48)
Adalimumab	Semana 16	64,16% (60,38-67,94)
Ustekinumab 45 mg	Semana 12	63,41% (59,57-67,25)
Ustekinumab 90 mg	Semana 12	67,90% (59,33-76,47)
Infliximab	Semana 10	76,44% (72,41-80,48)

Los datos de ustekinumab proceden de ensayos clínicos en los que la asignación de dosis no concuerda con la ficha técnica vigente.

**Tabla 3** Resultados de eficacia (probabilidad de respuesta expresada en porcentaje) medida en el momento de evaluación de la variable de respuesta principal en cada ensayo según el metaanálisis en red de Reich et al.<sup>29</sup>

	PASI 50 (IC 95%)	PASI 75 (IC 95%)	PASI 90 (IC 95%)
Placebo	13% (12-14)	4% (3-4)	1% (0-1)
Etanercept 25 mg 2 × semana	65% (56-73)	39% (30-48)	15% (10-21)
Etanercept 50 mg 2 × semana	76% (71-81)	52% (45-59)	24% (19-30)
Adalimumab	81% (74-87)	58% (49-68)	30% (23-39)
Ustekinumab 45 mg	88% (84-91)	69% (62-75)	40% (33-48)
Ustekinumab 90 mg	90% (87-93)	74% (68-80)	46% (39-54)
Infliximab	93% (89-96)	80% (70-87)	54% (42-64)

Los datos de ustekinumab proceden de ensayos clínicos en los que la asignación de dosis no concuerda con la ficha técnica vigente, pero en este metaanálisis se emplean datos correspondientes a la dosis ajustada a peso.

**Tabla 4** Resultados de eficacia (RR con respecto a placebo) medida en el momento de evaluación de la variable de respuesta principal en cada ensayo según el metaanálisis en red de Reich et al.<sup>29</sup>

	PASI 50 (IC 95%)	PASI 75 (IC 95%)	PASI 90 (IC 95%)
Placebo	1 (referencia)	1 (referencia)	1 (referencia)
Etanercept 25 mg 2 × semana	5,1 (4,4-5,8)	10,9 (8,6-13,7)	28,1 (19,3-39,8)
Etanercept 50 mg 2 × semana	6,0 (5,4-6,6)	14,7 (12,5-17,1)	45,2 (35,2-56,8)
Adalimumab	6,4 (5,7-7,1)	16,5 (13,7-19,8)	55,5 (40,9-73,7)
Ustekinumab 45 mg	6,9 (6,3-7,6)	19,5 (16,8-22,6)	74,2 (59,5-93,0)
Ustekinumab 90 mg	7,1 (6,5-7,8)	20,9 (18,1-24,0)	84,8 (68,6-104,6)
Infliximab	7,3 (6,6-8,1)	22,6 (19,3-26,5)	100,2 (76,0-126,9)

Los datos de ustekinumab proceden de ensayos clínicos en los que la asignación de dosis no concuerda con la ficha técnica vigente, pero en este metaanálisis se emplean datos correspondientes a la dosis ajustada a peso.

Por lo que se refiere a pacientes pediátricos, etanercept es el único biológico aprobado para el tratamiento de la psoriasis a partir de los 6 años.

En el caso de pacientes que puedan quedarse embarazadas hay que considerar cada caso de forma individual,

teniendo en cuenta la gravedad de la psoriasis y la opinión de la paciente. Por lo general, se recomienda evitar la exposición del feto a partir del segundo trimestre de embarazo (cuando los anticuerpos pueden atravesar la barrera placentaria) y hay que tener en cuenta la vida media de cada

**Tabla 5** Resultados de eficacia (OR medianas e IC 95% con respecto a placebo) medida en el momento de evaluación de la variable de respuesta principal en cada ensayo según el metaanálisis bayesiano en red de Lin et al.<sup>30</sup>

	PASI 50 (IC 95%)	PASI 75 (IC 95%)	PASI 90 (IC 95%)
Placebo	1 (referencia)	1 (referencia)	1 (referencia)
Etanercept 50 mg 2 × semana	21,31 (14,23-33,29)	27,11 (18,50-41,91)	27,29 (13,28-60,90)
Adalimumab	22,67 (13,72-33,75)	30,85 (18,93-48,61)	27,74 (12,40-59,17)
Ustekinumab 45 mg	48,07 (29,22-79,48)	48,19 (32,08-75,94)	59,95 (27,74-143,60)
Ustekinumab 90 mg	65,33 (39,27-109,50)	61,44 (40,77-96,03)	70,40 (32,99-160,30)
Infliximab	94,26 (45,93-200,50)	155,70 (77,93-348,60)	90,5 (35,40-301,10)

Los datos de ustekinumab proceden de ensayos clínicos en los que la asignación de dosis no concuerda con la ficha técnica vigente.



**Tabla 6** Resultados de eficacia incremental (diferencia de riesgo [RD] multiplicada por 100 para expresarla en porcentaje) a las 24 semanas en el metaanálisis de Lucka et al.<sup>31</sup>

	PASI 75 (IC 95%)
Etanercept 25 mg 2 × semana	45% (34-56)
Etanercept 50 mg 2 × semana × 12 semanas, luego 25 mg 2 × semana	50% (42-57)
Etanercept 50 mg 2 × semana	62% (52-72)
Adalimumab	60% (45-74)
Ustekinumab 45 mg	70% (64-77)
Ustekinumab 90 mg	77% (71-83)
Infliximab	78% (72-83)

Los datos de ustekinumab proceden de ensayos clínicos en los que la asignación de dosis no concuerda con la ficha técnica vigente.

biológico; puede afirmarse que si se suspende el tratamiento cuando la paciente detecta el embarazo es altamente improbable que se produzca ningún tipo de exposición fetal<sup>88</sup>.

En el caso de los pacientes obesos o con un peso superior a 90-100 kg hay que tener en cuenta que en esta subpoblación cabe esperar tasas de respuesta algo inferiores (en especial por lo que se refiere a la respuesta óptima) y mayores tasas de fracaso primario cuando se prescriben biológicos a dosis fijas<sup>88</sup>, y también se debe considerar el incremento del coste asociado al tratamiento dependiente del peso en el caso de infliximab o ustekinumab.

En relación con la enfermedad, habrá que tener en cuenta la presencia o no de artropatía, la intensidad basal (medida por el PASI) y la necesidad de una respuesta más o menos veloz. En principio, aunque se ha demostrado el efecto de ustekinumab sobre la artritis psoriásica<sup>89</sup>, hay que tener en cuenta que, en la actualidad, solo están aprobados con esta indicación los anti-TNF; a falta de ensayos de comparación directa los metaanálisis no han demostrado que existan diferencias significativas entre ellos en lo que se refiere a la eficacia basada en parámetros tales como *American College of Rheumatology* 20 (ACR20), ACR50 y ACR70<sup>90</sup>. La mayoría de los estudios se han efectuado en pacientes con la variedad poliarticular de la artritis psoriásica, y existen menos datos acerca de la eficacia sobre el componente axial de la misma; pero hay evidencia de la eficacia de los agentes anti-TNF y ustekinumab sobre la entesitis y la dactilitis<sup>90</sup>.

Las características basales de gravedad (valor del PASI) no determinan *a priori* la selección del biológico, y no existe ninguna evidencia científica que avale la restricción del uso de un determinado biológico solo para los pacientes con psoriasis más grave o como segunda línea de tratamiento biológico<sup>28</sup>. Se ha propuesto un determinado perfil de paciente como idóneo para el tratamiento con infliximab<sup>91</sup>: en presencia de psoriasis grave, en particular si se asocia con onicopatía o artritis, cuando es urgente el blanqueamiento de la enfermedad y cabe esperar mala adherencia del paciente a la automedicación y cuando se prevé un tratamiento continuado a largo plazo. Sin embargo, no hay motivo para restringir el empleo de infliximab a pacientes con valores de PASI superiores a 20: no se han demostrado diferencias significativas en cuanto a la tasa de respuesta PASI 75 dependiendo de que el PASI basal sea o no superior a dicho valor de corte<sup>72</sup>. El mecanismo de acción de ustekinumab, distinto al de los anti-TNF, tampoco justifica su posicionamiento como biológico de segunda línea.

Hay que tener en cuenta las diferencias farmacocinéticas, de mecanismo de acción y perfil de seguridad entre los diferentes biológicos disponibles (tabla 7), circunstancias que dificultan una clasificación en «clases terapéuticas» con elementos intercambiables<sup>92</sup>; a estas diferencias hay que añadir aspectos tales como la vía y conveniencia de administración y las diferencias relativas en cuanto al coste de la fase de «carga farmacocinética» o tratamiento de inducción<sup>51</sup>.

### Tratamiento continuo o intermitente

En principio, el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos se plantea como tratamiento continuo; este es especialmente adecuado para los pacientes con recaídas rápidas al suspender cualquier tipo de tratamiento. En algunos pacientes puede plantearse la interrupción del tratamiento por diversas razones, tales como intervenciones quirúrgicas, embarazo, viajes o decisión del propio paciente. También en algunos enfermos con brotes intermitentes de la enfermedad sin respuesta a tratamientos sistémicos convencionales o con contraindicación para los mismos puede plantearse el tratamiento intermitente, como se discutirá para cada biológico en el apartado correspondiente.

En los pacientes que mantienen una respuesta óptima a largo plazo (más de un año) puede plantearse la reducción de la dosis o la frecuencia de administración<sup>44</sup>, o la interrupción del tratamiento de acuerdo con el paciente, según el criterio clínico.

### Tratamiento a largo plazo: continuo, intermitente y a demanda

Las extensiones abiertas de algunos ensayos clínicos han proporcionado datos de eficacia a largo plazo.

Los pacientes del estudio REVEAL (adalimumab) que obtuvieron respuesta PASI 75 a las semanas 16 y 33 mantuvieron dicha respuesta en un 83% de los casos a las 100 semanas y en un 76% a las 160 semanas de tratamiento (LOCF); las tasas correspondientes a la respuesta PASI 90 fueron del 59 y 50%<sup>93</sup>. Aunque buena parte de los pacientes que alcanzan los requisitos para ser considerados respondedores durante la fase de inducción son capaces de mantener la respuesta si continúan el tratamiento de forma continuada, las probabilidades de mantener la respuesta son mayores en aquellos

**Tabla 7** Principales parámetros de farmacocinética, posología y seguridad de los tratamientos biológicos para la psoriasis moderada/grave

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Ustekinumab
Semivida de eliminación aproximada	4 días	9 días	15 días	21 días
Dosis	50 mg sc 1 vez por semana o 25 mg 2 veces por semana durante un período máximo de 24 semanas; alternativamente 50 mg 2 veces por semana las primeras 12 semanas. Terapia continua apropiada para algunos pacientes adultos	5 mg/kg iv inducción semanas 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas	80 mg sc 1 <sup>a</sup> dosis, 40 mg al cabo de una semana, luego 40 mg cada 2 semanas	45 mg sc 1.ª dosis, 45 mg 4 semanas después y luego 45 mg cada 12 semanas; en pacientes con peso superior a 100 kg las dosis se duplican. La dosis de 45 mg también ha demostrado ser eficaz. Sin embargo, la eficacia es mayor con la dosis de 90 mg
Inicio de efecto clínico habitualmente en:	4-8 semanas	1-2 semanas	2-4 semanas	2-4 semanas
Principales riesgos <sup>a</sup>	Tuberculosis y otras infecciones; en registros reumatológicos menor riesgo de tuberculosis e infecciones serias que anticuerpos anti-TNF	Tuberculosis y otras infecciones	Tuberculosis y otras infecciones	Tuberculosis y otras infecciones. La ficha técnica no incluye consideraciones especiales en pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad desmielinizante o enfermedades autoinmunes, a diferencia de los anti-TNF
Consideraciones especiales	Aprobado en pacientes pediátricos a partir de 6 años de edad; 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana durante un periodo máximo de 24 semanas. Aprobado para artritis psoriásica	Aprobado para artritis psoriásica	Aprobado para artritis psoriásica	Eficaz, pero no aprobado para artritis psoriásica

<sup>a</sup> En estos pacientes están contraindicadas las vacunas con gérmenes vivos o atenuados (por ejemplo varicela/zóster o fiebre amarilla en adultos).

que alcanzan mejores respuestas (respuesta PASI 90 o PASI 100) durante esta fase.

En el estudio PHOENIX I (ustekinumab) los pacientes con respuesta PASI 75 inicial que fueron reevalorados en la semana 40 a continuar con el tratamiento cada 12 semanas, y mantuvieron los niveles de respuesta alcanzados hasta la semana 244 (5 años). La respuesta PASI 75 en este grupo de pacientes fue del 79 y 81% y la respuesta PASI 100 del 31 y

38% para las dosis de 45 mg y 90 mg, respectivamente, en dicha semana 244<sup>94</sup>.

En un estudio *post hoc* en el que se incluyeron pacientes tratados con etanercept a dosis diferentes durante un periodo de hasta 4 años el 67% de los respondedores durante el periodo de inducción (PGA 0/1) mantuvieron la respuesta a las 24 semanas, con apenas variaciones hasta la semana 48<sup>95</sup>.

Con respecto a infliximab los resultados a largo plazo son limitados y están condicionados a la duración de los ensayos clínicos (inferior al año) y sin extensión abierta. En el estudio EXPRESS II el 74% de los pacientes que obtuvieron la respuesta PASI 75 durante las primeras semanas fueron capaces de mantenerla cuando realizaron tratamiento continuado hasta la semana 50<sup>72</sup>.

Los datos procedentes de registros de pacientes con psoriasis indican que la eficacia global de los anti-TNF disminuye con el tiempo, disminuyendo progresivamente la retención del tratamiento («supervivencia» del fármaco) como consecuencia de la pérdida de eficacia y de la aparición de acontecimientos adversos. En un trabajo basado en una base de datos clínica (DermBio) la tasa de supervivencia del tratamiento a los 4 años fue de un 40% para adalimumab y etanercept y de un 70% para infliximab<sup>45</sup>. Sin embargo, deben tenerse en cuenta sesgos no evaluados como son los criterios de selección del fármaco biológico por parte de los dermatólogos o diferencias en el manejo de los fármacos.

La experiencia en cuanto a la supervivencia de ustekinumab en el ámbito clínico es limitada debido a su más reciente introducción en el mercado. En un trabajo basado en el mismo registro, aunque limitado a un primer año (seguimiento máximo de 321 días), la supervivencia de ustekinumab fue del 95,5%, frente a la del 75% para el conjunto de los fármacos anti-TNF<sup>96</sup>.

Aunque el tratamiento biológico en general se plantea de forma continuada y a largo plazo, en casos seleccionados se puede considerar el tratamiento de forma intermitente o a demanda. En pacientes con respuesta óptima mantenida a largo plazo se puede plantear suspender el tratamiento o disminuir la dosis y/o la frecuencia de administración, aunque no existe evidencia científica suficiente que permita establecer el abordaje ideal en cada caso.

En el caso de adalimumab se dispone de datos de la fase de extensión del estudio REVEAL. A partir de la semana 33 los pacientes que habían presentado respuesta PASI 75 a las semanas 16 y 33 fueron asignados aleatoriamente a uno de 2 grupos: o bien seguían recibiendo tratamiento, o bien se les retiraba, reintroduciéndolo cuando se producía una «pérdida de respuesta adecuada» (pérdida de la respuesta PASI 50 o aumento de 6 puntos o más en la puntuación PASI en el momento de la retirada). El 28% de pacientes con respuesta PASI 75 reasignados a placebo en la semana 33 experimentaron una «pérdida de respuesta adecuada» comparado con el 5% que continuaron con adalimumab ( $p < 0,001$ )<sup>38</sup>. De los pacientes que dejaron de responder adecuadamente después de la reasignación a placebo y fueron incluidos en la extensión abierta del ensayo, el 38% (25/66) y el 55% (36/66) recuperaron la respuesta PASI 75 después de 12 y 24 semanas de tratamiento, respectivamente<sup>38</sup>. Las tasas de respuesta PASI 75 para los grupos de tratamiento continuo e interrumpido fueron 84 y 45% a la semana 52, 86 y 79% a la semana 76 y 75 y 73% a la semana 160 (LOCF)<sup>97</sup>. El retratamiento fue más efectivo en aquellos pacientes que lo iniciaron antes de perder la respuesta PASI 50.

Etanercept es el fármaco para el que existe mayor experiencia acumulada acerca del empleo intermitente, incluido en su ficha técnica. Aunque la eficacia del tratamiento intermitente (a demanda) con etanercept es inferior a la del tratamiento continuo<sup>98</sup>, un 83% de los pacientes recuperaron

el objetivo terapéutico ( $PGA \leq 2$ ) con el primer ciclo de retratamiento en el estudio CRYSTEL<sup>99</sup>.

En un estudio efectuado con infliximab los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir tratamiento cada 8 semanas o a demanda (cuando en la visita correspondiente a la infusión perdían la respuesta PASI 75 se administraba infusión; si no era así, placebo) a partir de la semana 14<sup>72</sup>. En los pacientes tratados con la dosis de 5 mg/kg se observó una menor eficacia a la semana 50 en los pacientes tratados a demanda con respecto a los que recibían tratamiento continuo, tanto por lo que respecta a la tasa de respuesta PASI 75 (38,1% frente a 54,5%) como a la respuesta PASI 90 (10,4% frente a 34,3%). También fue superior en dicho grupo el porcentaje de pacientes en los que se detectaron anticuerpos contra el fármaco (41,5 frente a 35,8%) y la tasa de reacciones de infusión: 9,2 por 100 infusiones frente a 6,2%<sup>72</sup>. El tratamiento intermitente (con nuevas fases de inducción) no se recomienda por este último motivo: 8 reacciones de infusión graves (4%) en el grupo de tratamiento intermitente frente a 1 (<1%) en el grupo de mantenimiento, lo que determinó la interrupción de un ensayo clínico<sup>100</sup>.

Respecto al tratamiento intermitente con ustekinumab en el ensayo PHOENIX 1 la mediana de tiempo hasta la recaída tras la suspensión del tratamiento (asignada aleatoriamente a la semana 40) fue de 15 semanas (27 semanas después de la última dosis), y un 85% de los pacientes recuperaron la respuesta PASI 75 a las 12 semanas después de reiniciar el tratamiento, con independencia de la dosis<sup>76</sup>. En el estudio ACCEPT el tratamiento de los pacientes con puntuación  $PGA \leq 2$  en la semana 12 se interrumpió hasta que la psoriasis alcanzó un  $PGA \geq 3$ . La mediana de tiempo que transcurrió entre ambos momentos fue de 14,4 semanas entre los pacientes tratados con ustekinumab 45 mg, 18,1 semanas entre los tratados con ustekinumab 90 mg y 7,3 semanas entre los tratados con etanercept. De los 633 pacientes retratados con ustekinumab al alcanzar un  $PGA \geq 3$ , 534 (84%) presentaron un  $PGA \leq 2$  en el transcurso de las 12 semanas siguientes al retratamiento<sup>54</sup>.

Según la ficha técnica no parece que exista relación entre el desarrollo de anticuerpos frente a etanercept y la respuesta clínica o los efectos adversos<sup>37</sup>. Existen datos que indican que la formación de anticuerpos contra adalimumab, infliximab y ustekinumab disminuye las concentraciones séricas del fármaco y la tasa de respuesta en pacientes con psoriasis<sup>40,101,102</sup>. Sin embargo, no se dispone de suficiente evidencia científica que permita establecer la conveniencia del tratamiento combinado con metotrexato ni la utilidad de la determinación de niveles del fármaco o anticuerpos dirigidos contra el mismo en el manejo terapéutico de pacientes con psoriasis; probablemente estas medidas sean útiles para alargar la «supervivencia» del fármaco (en el caso de la combinación con metotrexato) y tomar decisiones en cuanto a su sustitución (la presencia de anticuerpos indicaría que el mecanismo de resistencia es inmunológico y por tanto específico de fármaco)<sup>103</sup>.

## Terapia combinada con otros tratamientos sistémicos

Se han publicado diversos ensayos clínicos y estudios retrospectivos que indican que la combinación de agentes

biológicos con tratamientos sistémicos convencionales aumenta la eficacia del tratamiento sin un incremento significativo de los acontecimientos adversos.

Etanercept parece especialmente apropiado para el tratamiento combinado<sup>104,105</sup> y existe evidencia de la utilidad de la combinación con fototerapia<sup>106-110</sup>, metotrexato<sup>111-113</sup> y ciclosporina<sup>114</sup> para aumentar la eficacia del tratamiento, y con acitretina para disminuir la dosis de etanercept consiguiendo una eficacia equivalente<sup>115</sup>.

En el caso de adalimumab, con una experiencia publicada menos extensa, la combinación con fototerapia, metotrexato, fototerapia y otros fármacos también ha dado resultados favorables<sup>116,117,47</sup>.

Por lo que se refiere a infliximab, aunque las publicaciones son escasas<sup>118,119</sup>, la combinación con metotrexato es una práctica habitual, que se emplea en más del 50% de los pacientes en algunas series<sup>120,121</sup>.

Con respecto a ustekinumab se ha comprobado en una pequeña serie cómo la combinación con fototerapia UVB de banda estrecha podría acelerar y optimizar la respuesta durante las primeras semanas<sup>122</sup>.

En aquellos pacientes en tratamiento con alguna de las terapias sistémicas tradicionales, que no alcancen un PASI 50 o en los que se llegue a dosis tóxicas y que precisen de tratamiento biológico, puede ser necesario un periodo de transición en que la combinación de ambos fármacos durante unas semanas evite la recaída de la enfermedad que se podría producir en caso de suspender el tratamiento sistémico antes de la introducción del biológico<sup>123</sup>.

Para una explicación más detallada del empleo de fototerapia, metotrexato y acitretina en el tratamiento de la psoriasis se recomienda consultar los correspondientes Consenso<sup>124</sup> y Directrices<sup>125,126</sup> previamente publicados por el Grupo de Psoriasis de la AEDV.

## Conclusiones

Estas directrices representan un resumen de la evidencia científica disponible referida a la eficacia y criterios de selección de los tratamientos biológicos para la psoriasis comercializados en España en el momento de su publicación. En cualquier caso, los agentes biológicos deben seleccionarse con la ayuda del conocimiento de las tasas de respuesta publicadas en los ensayos clínicos y de acuerdo con las características del paciente: edad, sexo, peso, comorbilidades asociadas, presencia o no de artritis activa y características evolutivas de la enfermedad en el momento de la prescripción.

El principal factor determinante de la elección de un biológico o del cálculo de su cociente coste/beneficio es la eficacia del mismo, referida a la situación basal y evaluada a partir de la evidencia científica obtenida en los ensayos clínicos. Las tasas de respuesta PASI 50, PASI 75 y PASI 90 permiten hacer inferencias poblacionales, pero no predecir la respuesta individual de cada paciente.

Debe evaluarse el resultado de cualquier intervención en un plazo máximo de 3 meses. La máxima eficacia terapéutica de todos los agentes biológicos disponibles para el tratamiento de la psoriasis se consigue en un plazo inferior o igual a 6 meses en la mayoría de los pacientes.

Según un reciente metaanálisis<sup>31</sup> la eficacia incremental (diferencia de riesgo con respecto a placebo) referida a conseguir una respuesta PASI 75 a las 24 semanas de los diferentes biológicos es: infliximab 78% (IC 95%: 72-83); ustekinumab 90 mg 77% (71-83); ustekinumab 45 mg 70% (64-77); adalimumab 60% (45-74); etanercept 100 mg/semana durante 12 semanas, seguido de etanercept 50 mg/semana 50% (42-57); etanercept 50 mg/semana 45% (34-56).

En la decisión del tratamiento inicial también se tendrán en cuenta la probabilidad de fracaso terapéutico primario, la conveniencia de la vía y frecuencia de administración y aspectos económicos (coste de adquisición en la fase de inducción y mantenimiento) que quedan fuera del ámbito de estas directrices.

Otros aspectos a tener en cuenta en la prescripción, referentes a farmacocinética, vía de administración, seguridad, indicación pediátrica o en artritis psoriásica se resumen en la [tabla 7](#).

La inmunogenicidad de los agentes biológicos determina la producción de anticuerpos contra el fármaco, depende de cada agente y se correlaciona con una menor adherencia al tratamiento, pérdida de respuesta y —en el caso de infliximab— un mayor riesgo de reacciones de infusión que desaconseja el tratamiento intermitente.

En caso de fallo primario o secundario de un agente biológico se puede plantear administrar tratamiento combinado con un agente sistémico o foto(quinio)terapia, o intensificar temporalmente la dosis del biológico pero, en general, se dará preferencia a la sustitución por otro biológico.

La combinación de agentes biológicos con tratamientos sistémicos convencionales aumenta la eficacia del tratamiento sin un incremento significativo de los acontecimientos adversos.

## Nota final

Las presentes directrices no representan una revisión exhaustiva de la bibliografía y fichas técnicas de los fármacos en ella incluidos; se ha centrado la discusión en los aspectos prácticos del tratamiento y la selección del agente. Se recomienda que el prescriptor lea atentamente las instrucciones de la ficha técnica de cada producto y las compare con las recomendaciones de las directrices en lo que respecta a las dosis, contraindicaciones y posibles interacciones. Los autores agradecerán la colaboración de los lectores en la detección de posibles inexactitudes y en la actualización de las directrices conforme vaya estando disponible información adicional.

## Responsabilidades éticas

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

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

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

## Conflicto de intereses

Los autores han participado en ensayos clínicos, han efectuado asesorías y/o han recibido honorarios por conferencias, o financiación para asistir a actividades de formación con el patrocinio de Abbvie (antes Abbott), Janssen, MSD y/o Pfizer.

## Bibliografía

- Ferrandiz C, Bordas X, Garcia-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:20-3.
- Puig-Sanz L. La psoriasis, ¿una enfermedad sistémica? *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:396-402.
- Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer Jr AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41 3 Pt 1:401-7.
- Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, et al. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24 Suppl 2, 31-55.
- García-Diez A, Ferrándiz C, Vanaclocha F, Lizán L, Badia X, Sellers G. What characterizes the severity of psoriasis? Results from an epidemiological study of over 3,300 patients in the Iberian Region. *Dermatology.* 2008;216:137-51.
- Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology.* 2005;210:194-9.
- Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE, et al. National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol.* 2007;143:239-42.
- Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): Why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:369-75.
- Bronsard V, Paul C, Prey S, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, et al. What are the best outcome measures for assessing quality of life in plaque type psoriasis? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24 Suppl 2:17-22.
- Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Hernanz JM, et al. Documento de consenso sobre evaluación y tratamiento de la psoriasis moderada/grave del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:277-86.
- Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:826-50.
- Puig L, Carrascosa JM, Daudén E, Sánchez-Carazo JL, Ferrándiz C, Sánchez-Regaña M, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis moderada/grave con agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:374-401.
- Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler D, et al. British Association of Dermatologists. British Association of Dermatologists' guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009;161:987-1019.
- Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J European Acad Dermatol.* 2009;23 Suppl 2:5-70.
- Papp K, Gulliver W, Lynde C, Poulin Y, Ashkenas J. Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: Overview. *J Cutan Med Surg.* 2011;15:210-9.
- Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC, et al. National Psoriasis Foundation Medical Board. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148:95-102.
- Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. Deutsche Dermatologische Gesellschaft; Berufsverband Deutscher Dermatologen. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res.* 2012;304:87-113.
- Puig L, Daudén E, Carrascosa JM. Comentarios a las directrices europeas y británicas sobre el tratamiento de la psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:285-90.
- National Institute for Health and Clinical Excellence CG153 Psoriasis: full guideline [consultado 2 Jan 2013]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG153/Guidance/pdf/English>
- Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Vergel YB, et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: A systematic review. *Health Technol Assess.* 2006;10:1-233, i-iv.
- Loveman E, Turner D, Hartwell D, Cooper K, Clegg A. Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. *Health Technol Assess.* 2009;13 Suppl 1:55-60.
- Turner D, Picot J, Cooper K, Loveman E. Adalimumab for the treatment of psoriasis. *Health Technol Assess.* 2009;13 Suppl 2:49-54.
- Gospodarevskaya E, Picot J, Cooper K, Loveman E, Takeda A. Ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Health Technol Assess.* 2009;13 Suppl 3:61-6.
- Reich K, Sinclair R, Roberts G, Griffiths CE, Tabberer M, Barker J. Comparative effects of biological therapies on the severity of skin symptoms and health-related quality of life in patients with plaque-type psoriasis: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1237-54.
- Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, Jacobe H, Menter A. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2008;159:274-85.
- Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2008;159:513-26.
- Bansback N, Sizto S, Sun H, Feldman S, Willian MK, Anis A. Efficacy of systemic treatments for moderate to severe plaque psoriasis: Systematic review and meta-analysis. *Dermatology.* 2009;219:209-18.
- Tan JY, Li S, Yang K, Ma B, Chen W, Zha C, et al. Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: A meta-analysis. *J Dermatolog Treat.* 2011;22:323-36.
- Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2012;166:179-88.
- Lin VW, Ringold S, Devine EB. Comparison of ustekinumab with other biological agents for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: A bayesian network meta-analysis. *Arch Dermatol.* 2012;148:1403-10.

31. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, Bachmann F, Rosumeck S, Erdmann R, et al. 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;26:1331–44.
32. Sizto S, Bansback N, Feldman SR, Willian MK, Anis AH. Economic evaluation of systemic therapies for moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009;160:1264–72.
33. Poulin Y, Langley R, Teixeira HD, Martel MJ, Cheung S. Biologics in the treatment of psoriasis: Clinical and economic overview. *J Cutan Med Surg.* 2009;13 Suppl 2:S49–57.
34. De Portu S, del Giglio M, Altomare G, Arcangeli F, Berardesca E, Calzavara Pinton P, et al. Cost-effectiveness analysis of TNF-alpha blockers for the treatment of chronic plaque psoriasis in the perspective of the Italian health-care system. *Dermatol Ther.* 2010;23 Suppl 1:S7–13.
35. Blasco AJ, Lázaro P, Ferrándiz C, García-Díez A, Liso J. Eficiencias de los agentes biológicos en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:792–803.
36. Ferrándiz C, García A, Blasco AJ, Lázaro P. Cost-efficacy of adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:768–77.
37. Enbrel [consultado 2 Jan 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf)
38. Humira [consultado 2 Jan 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)
39. Remicade [consultado 2 Jan 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)
40. Stelara [consultado 2 Jan 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000958/WC500058513.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf)
41. 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.
42. Puig L. Induction phase, primary endpoint, time to decide on primary failure, and therapeutic goals in biologic treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:e257–60.
43. Reich K, Mrowietz U. Treatment goals in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5:566–74.
44. Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: A systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One.* 2012;7:e33486.
45. 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.
46. Leonardi C, Sobell JM, Crowley JJ, Mrowietz U, Bao Y, Mulani PM, et al. Efficacy, safety, and medication cost implications of adalimumab 40mg weekly dosing in psoriasis patients with sub-optimal response to 40mg every other week dosing: Results from an open-label study. *Br J Dermatol.* 2012;167:658–67.
47. Van den Reek J, van Lümig PP, Kievit W, Zweegers J, van de Kerkhof PC, Seyger M, et al. Effectiveness of adalimumab dose escalation, combination therapy of adalimumab with methotrexate, or both in patients with psoriasis in daily practice. *J Dermatolog Treat.* 2013.
48. Langley R, Lebwohl M, Krueger G, Szapary P, Chan D, Hsu M, et al. Long term efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis through 5 years of follow-up: Results from the PHOENIX 2 long-term extension. Prague. 21st European Association of Dermatology & Venereology (EADV) congress. 27-30 September 2012. Poster 976.
49. Reich K, Griffiths C, Barker J, Chimenti S, Daudén E, Giannetti A, et al. Recommendations for the long-term treatment of psoriasis with infliximab: A dermatology expert group consensus. *Dermatology.* 2008;217:268–75.
50. Leonardi C, Strober B, Gottlieb AB, Elewski BE, Ortonne JP, van de Kerkhof P, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with psoriasis: An open-label study. *J Drugs Dermatol.* 2010;9:928–37.
51. Puig L. Dose escalation may be effective in psoriasis patients with treatment failure or suboptimal response, but switching to adalimumab is the most cost-effective measure in different scenarios. *Br J Dermatol.* 2013;168:674–6.
52. Strober BE, Poulin Y, Kerdel FA, Langley RG, Gu Y, Gupta SR, et al. Switching to adalimumab for psoriasis patients with a suboptimal response to etanercept, methotrexate, or phototherapy: Efficacy and safety results from an open-label study. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:671–81.
53. Gottlieb AB, Kalb RE, Blauvelt A, Heffernan MP, Sofen HL, Ferris LK, et al. The efficacy and safety of infliximab in patients with plaque psoriasis who had an inadequate response to etanercept: Results of a prospective, multicenter, open-label study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:642–50.
54. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al., ACCEPT Study Group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med.* 2010;362:118–28.
55. Pitarch G, Sánchez-Carazo JL, Mahiques L, Oliver V. Efficacy of etanercept in psoriatic patients previously treated with infliximab. *Dermatology.* 2008;216:312–6.
56. Down A. Observational case series on a group of patients with severe psoriasis who failed to respond to antitumour necrosis factor a biologics and switched to ustekinumab. *Br J Dermatol.* 2010;163:424–37.
57. Fernández Torres R, Paradela S, Fonseca E. Long-term response to etanercept monotherapy in moderate to severe psoriasis. Assessment in daily practice by the maintenance of low values of PASI and BSA. *J Dermatolog Treat.* 2012;23:278–83.
58. Baker EL, Coleman CI, Reinhart KM, Phung OJ, Kugelmann L, Chen W, et al. Effect of biologic agents on non-PASI outcomes in moderate-to-severe plaque psoriasis: Systematic Review and Meta-Analyses. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2012;2:9.
59. Torii H, Sato N, Yoshinari T, Nakagawa H. Japanese Infliximab Study Investigators. Dramatic impact of a Psoriasis Area and Severity Index 90 response on the quality of life in patients with psoriasis: An analysis of Japanese clinical trials of infliximab. *J Dermatol.* 2012;39:253–9.
60. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology.* 2008;216:260–70.
61. Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, Ferrandiz C, Daudén E, Sánchez-Carazo JL, et al. Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy: Patients ineligible vs eligible for randomized controlled trials. *Arch Dermatol.* 2012;148:463–70.
62. Gottlieb A, Matheson R, Lowe N, Krueger G, Kang S, Goffe B, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003;139:1627–32.
63. Reich K, Nestle F, Papp K, Ortonne J, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005;366:1367–74.
64. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349:2014–22.

65. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CEM, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: Safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005;152:1304–12.
66. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: Double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006;36:29–35.
67. van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, et al. Once weekly administration of etanercept 50mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol*. 2008;159:1177–85.
68. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011;165:661–8.
69. Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, Mehlis S, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011;165:652–60.
70. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: A randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1842–7.
71. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:534–42.
72. 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:e1–15.
73. Gordon K, Langley R, Leonardi C, Toth D, Menter M, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:598–606.
74. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs methotrexate vs placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008;158:558–66.
75. Menter A, Tying S, Gordon K, Kimball A, Leonardi C, Langley R, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:106–15.
76. Leonardi C, Kimball A, Papp K, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial PHOENIX 1. *Lancet*. 2008;371:1665–74.
77. Papp K, Langley R, Lebwohl M, Krueger G, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial PHOENIX 2. *Lancet*. 2008;371:1675–84.
78. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, Robertson D, Pedersen R, Estojak J, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*. 2010;340:c147.
79. Strohal R, Puig L, Chouela E, Tsai TF, Melin J, Freundlich B, et al. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *J Dermatolog Treat*. 2013;24:169–78.
80. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, Hoogstraten V, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE 1). *Br J Dermatol*. 2011;165:1109–17.
81. Thaci D, Ortonne P, Chimenti S, Ghislain D, Arenberge P, Kragballe K, et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol*. 2010;163:402–11.
82. Kuhn A, Luger TA. Psoriasis: Is ustekinumab superior to etanercept for psoriasis? *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:500–1.
83. Connor V. Anti-TNF therapies: A comprehensive analysis of adverse effects associated with immunosuppression. *Rheumatol Int*. 2011;31:327–37.
84. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, Nicolas N, et al., RATIO group. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:616–23.
85. Girolomoni G, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S, et al. Safety of anti-TNF $\alpha$  agents in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2012;34:548–60.
86. Navarro R, Vilarrasa E, Herranz P, Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, et al. Safety and effectiveness of ustekinumab and anti-tumor necrosis factor therapy in patients with psoriasis and chronic viral hepatitis B or C. A retrospective, multicentre study in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2013;168:609–16.
87. Barco D, Puig L, Alomar A. Treatment of moderate-severe psoriasis with etanercept in patients with chronic human immunodeficiency virus infection. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101 Suppl 1:77–81.
88. Puig L. Obesity and psoriasis: Body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1007–11.
89. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: Randomised, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;373:633–40.
90. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, Fitzgerald O, Winthrop K, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: Current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:319–26.
91. Gisondi P, Malara G, Ardigò M. The psoriatic patient profile for infliximab. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15:1445–51.
92. Sterry W, van de Kerkhof P. Is «class effect» relevant when assessing the benefit/risk profile of a biologic agent? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 5:9–16.
93. Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso EH. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: Results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:241–51.
94. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, et al., on behalf of the PHOENIX 1 investigators. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12046>.

95. Papp KA, Poulin Y, Bissonnette R, Bourcier M, Toth D, Rosoph L, et al. Assessment of the long-term safety and effectiveness of etanercept for the treatment of psoriasis in an adult population. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:e33–45.
96. Clemmensen A, Spon M, Skov L, Zachariae C, Gniadecki R. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1037–40.
97. Papp K, Menter A, Poulin Y, Gu Y, Sasso EH. Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:634–42.
98. Ortonne JP, Griffiths CEM, Dauden M, Strohal R, Robertson D, Pedersen R, et al. The efficacy and safety of continuous versus interrupted etanercept treatment in patients with moderate to severe psoriasis over 54 weeks: The CRYSTEL study. *Expert Rev Dermatol.* 2008;3:657–65.
99. Ortonne JP, Taïeb A, Ormerod AD, Robertson D, Foehl J, Pedersen R, et al. Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept. *Br J Dermatol.* 2009;161:1190–5.
100. Reich K, Wozel G, Zheng H, van Hoogstraten HJ, Flint L. Efficacy and Safety of Infliximab as Continuous or Intermittent Therapy in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results of a Randomised, Long-Term Extension Trial (RESTORE2). *Br J Dermatol.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12404>
101. Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, de Jong EM, Stapel SO, van Doorn MB, et al. Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2010;146:127–32.
102. Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012.
103. Martin-Mola E, Plasencia C, Balsa A. Cambio a un segundo anti-TNF cuando ha fracasado el primero (switching) en la artritis reumatoide. ¿Qué nos aportan los nuevos datos sobre inmunogenicidad? *Reumatol Clin Supl.* 2011;6:23–8.
104. Foley PA, Quirk C, Sullivan JR, Dolianitis C, Hack SP, Thirunavukkarasu K, et al. Combining etanercept with traditional agents in the treatment of psoriasis: A review of the clinical evidence. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1135–43.
105. Belinchón I, Ballester I. Combined therapy with etanercept and systemic drugs or phototherapy. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101 Suppl 1:40–4.
106. Kircik L, Bagel J, Korman N, Menter A, Elmetts CA, Koo J, et al., Unite Study Group. Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): Efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:245–53.
107. De Simone C, D'Agostino M, Capizzi R, Capponi A, Venier A, Caldarola G. Combined treatment with etanercept 50 mg once weekly and narrow-band ultraviolet B phototherapy in chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2011;21:568–72.
108. Gambichler T, Tigges C, Scola N, Weber J, Skrygan M, Bechara FG, et al. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *Br J Dermatol.* 2011;164:1383–6.
109. Lynde CW, Gupta AK, Guenther L, Poulin Y, Levesque A, Bissonnette R. A randomized study comparing the combination of nbUVB and etanercept to etanercept monotherapy in patients with psoriasis who do not exhibit an excellent response after 12 weeks of etanercept. *J Dermatolog Treat.* 2012;23:261–7.
110. Park KK, Wu JJ, Koo J. A randomized, «head-to-head» pilot study comparing the effects of etanercept monotherapy vs. etanercept and narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy in obese psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04611.x>.
111. Zachariae C, Mørk NJ, Reunala T, Lorentzen H, Falk E, Karvonen SL, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:495–501.
112. Driessen RJ, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159:460–3.
113. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, Papp KA, Klekotka P, Creamer K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167:649–57.
114. Lee EJ, Shin MK, Kim NI. A clinical trial of combination therapy with etanercept and low dose cyclosporine for the treatment of refractory psoriasis. *Ann Dermatol.* 2010;22:138–42.
115. Gisondi P, del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158:1345–9.
116. Bagel J. Adalimumab plus narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2011;10:366–71.
117. Philipp S, Wilsmann-Theis D, Weyergraf A, Rotterdam S, Frambach Y, Gerdes S, et al. Combination of adalimumab with traditional systemic antipsoriatic drugs—a report of 39 cases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10:821–37.
118. Dalaker M, Bonesrønning JH. Long-term maintenance treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with infliximab in combination with methotrexate or azathioprine in a retrospective cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:277–82.
119. Warren RB, Brown BC, Carmichael AJ, Griffiths CE. Long-term control of recalcitrant psoriasis with combination infliximab and methotrexate. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:415–6.
120. Kamili QU, Miner A, Hapa A, Menter A. Infliximab treatment for psoriasis in 120 patients on therapy for a minimum of one year: A review. *J Drugs Dermatol.* 2011;10:539–44.
121. Mehren CR, Gniadecki R. Dose-creep of infliximab during psoriasis treatment: An observational study. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:355–7.
122. Wolf P, Weger W, Legat FJ, Posch-Fabian T, Gruber-Wackernagel A, Inzinger M, et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: A randomized intraindividual trial. *Br J Dermatol.* 2012;166:147–53.
123. Ferrándiz C, Carrascosa JM. Transition of classical systemic treatments to etanercept. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101 Suppl 1:45–9.
124. Carrascosa JM, López-Estebarez JL, Carretero G, Daudén E, Ferrándiz C, Vidal D, et al., Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Narrow-band UV-B, monochromatic excimer laser, and photodynamic therapy in psoriasis: A consensus statement of the Spanish Psoriasis Group. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:175–86.
125. Carretero G, Puig L, Dehesa L, Carrascosa JM, Ribera M, Sánchez-Regaña M, et al., Grupo de Psoriasis de la AEDV. Guidelines on the use of methotrexate in psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:600–13.
126. Carretero G, Ribera M, Belinchón I, Carrascosa JM, Puig L, Ferrandiz C, et al. Guidelines for the Use of Acitretin in Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2013.