



# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

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

## DOCUMENTO DE CONSENSO

# Actualización práctica de las recomendaciones del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (GPS) para el tratamiento de la psoriasis con terapia biológica. Parte 2 «Manejo de poblaciones especiales, pacientes con comorbilidad y gestión del riesgo»



J.M. Carrascosa<sup>a,\*</sup>, L. Puig<sup>b</sup>, I.B. Romero<sup>c</sup>, L. Salgado-Boquete<sup>d</sup>, E. del Alcázar<sup>a</sup>, J.J.A. Lencina<sup>e</sup>, D. Moreno<sup>f</sup> y P. de la Cueva<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Universitat Autònoma de Barcelona, IGTP, Barcelona, España

<sup>b</sup> Departamento de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>c</sup> Departamento de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante-ISABIAL- Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, España

<sup>d</sup> Departamento de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

<sup>e</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Vega Baja, Alicante, España

<sup>f</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

<sup>g</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Recibido el 11 de enero de 2022; aceptado el 26 de enero de 2022

Disponible en Internet el 11 de febrero de 2022

### PALABRAS CLAVE

Psoriasis;  
Terapia biológica;  
Recomendaciones;  
Guía

### Resumen

**Justificación y objetivos:** El desarrollo del actual arsenal terapéutico fundamentado en las terapias biológicas, la experiencia acumulada en ensayos clínicos y en práctica clínica real y los nuevos conocimientos sobre la patogénesis en psoriasis permiten posibilidades de individualización y hace adecuada una actualización de las recomendaciones en cuanto a la gestión del riesgo en pacientes tratados con estos fármacos.

El Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (GPS) trabaja desde su creación en la actualización continua de las recomendaciones para el tratamiento de la psoriasis, basándose en la mejor evidencia disponible e incorporando propuestas orientadas desde y para la práctica clínica.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jmcarrascosac.germanstrias@gencat.cat](mailto:jmcarrascosac.germanstrias@gencat.cat) (J.M. Carrascosa).

**Metodología:** Para la elaboración del consenso se siguió la metodología de grupos nominales, con ayuda de una *scoping review*. Tras designar a un coordinador, se seleccionó un grupo de trabajo constituido por integrantes del GPS con base en su experiencia y conocimiento en psoriasis. El coordinador definió los objetivos y puntos clave del documento y con ayuda de un documentalista se realizó una *scoping review* incluyendo datos de Medline, Embase y Cochrane Library (hasta enero del 2021). Se seleccionaron revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos no incluidos en las mismas, guías de práctica clínica y documentos de consenso nacionales e internacionales, así como estudios de calidad en vida real. El coordinador generó las recomendaciones preliminares que fueron evaluadas y modificadas en una reunión de grupo nominal. Tras varios procesos de revisión, que incluyeron la revisión externa por parte de los miembros del GPS, se redactó el documento definitivo.

**Resultados:** Se presentan en este documento recomendaciones prácticas y actualizadas relativas a la toma de decisiones terapéuticas con el uso de las terapias biológicas en pacientes que pertenecen a poblaciones especiales (ancianos, edad pediátrica, mujeres embarazadas o con deseo gestacional) o que presentan comorbilidades (obesidad, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal, depresión, cáncer, síndrome metabólico, diabetes, hígado graso no alcohólico, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal o neurológica). Se aborda también la gestión del riesgo con el uso de terapias biológicas, analizando los riesgos potenciales previos al tratamiento y durante el mismo, así como los acontecimientos adversos más frecuentes, todo ello desde una orientación práctica y adaptada a la práctica clínica habitual.

© 2022 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Psoriasis;  
Biologic therapy;  
Recommendations;  
Guidelines

## Practical Update of the Guidelines Published by the Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (GPs) on the Treatment of Psoriasis With Biologic Agents: Part 2 — Management of Special Populations, Patients With Comorbid Conditions, and Risk

### Abstract

**Background and objectives:** Since its inception, the Psoriasis Group (GPs) of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV) has worked to continuously update recommendations for the treatment of psoriasis based on the best available evidence and incorporating proposals arising from and aimed at clinical practice. An updated GPs consensus document on the treatment of moderate to severe psoriasis was needed because of changes in the treatment paradigm and the approval in recent years of a large number of new biologic agents.

**Methodology:** The consensus document was developed using the nominal group technique complemented by a scoping review. First, a designated coordinator selected a group of GPs members for the panel based on their experience and knowledge of psoriasis. The coordinator defined the objectives and key points for the document and, with the help of a documentalist, conducted a scoping review of articles in Medline, Embase, and the Cochrane Library up to January 2021. The review included systematic reviews and meta-analyses as well as clinical trials not included in those studies and high-quality real-world studies. National and international clinical practice guidelines and consensus documents on the management of moderate to severe psoriasis were also reviewed. The coordinator then drew up a set of proposed recommendations, which were discussed and modified in a nominal group meeting. After several review processes, including external review by other GPs members, the final document was drafted.

**Results:** The present guidelines include updated recommendations on assessing the severity of psoriasis and criteria for the indication of systemic treatment. They also include general principles for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis and define treatment goals for these patients as well as criteria for the indication and selection of initial and subsequent therapies. Practical issues, such as treatment failure and maintenance of response, are also addressed.

© 2022 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

En la práctica clínica diaria, la toma de decisiones terapéuticas con terapias biológicas en pacientes con psoriasis integra no solo variables relativas a la eficacia de estos fármacos y relacionadas con la propia psoriasis (gravedad o impacto), sino también factores relacionados con el paciente como su edad, el deseo gestacional o la presencia de comorbilidades que pueden condicionar la elección del tratamiento<sup>1,2</sup>.

Esta actualización incorpora una serie de cambios y novedades con respecto a propuestas previas en relación al manejo de poblaciones especiales, la presencia de comorbilidad y en cuanto a la gestión del riesgo con el uso de terapias biológicas en la psoriasis moderada-grave<sup>3–6</sup>.

## Métodos

La metodología de este proyecto promovido por el Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venerología (GPS) se describió en la primera publicación (Parte 1)<sup>7</sup>. En resumen, para la elaboración del consenso se siguió la metodología de grupos nominales, con ayuda de una *scoping review*, todo ello bajo supervisión metodológica.

Tras la designación del coordinador se seleccionó un grupo de integrantes del GPS con base en su experiencia y conocimiento en psoriasis. El coordinador, con ayuda metodológica, definió los objetivos, alcance, usuarios y apartados del documento. Finalmente, teniendo en cuenta el volumen de publicaciones sobre la eficacia y seguridad de las terapias biológicas incluyendo los biosimilares y moléculas sintéticas de nueva generación en la psoriasis moderada-grave se decidió realizar una *scoping review*. Se contó con la ayuda de una experta documentalista que diseñó diferentes estrategias de búsqueda que incluyeron términos *Mesh* y términos en texto libres para las principales bases de datos bibliográficas (Medline, Embase y la Cochrane Library) hasta enero del 2021. Se seleccionaron revisiones sistemáticas de la literatura y meta-análisis así como ensayos clínicos aleatorizados (ECA) no incluidos en las mismas y estudios de calidad en vida real. Igualmente, se revisaron otras guías de práctica clínica y documentos de consenso nacionales e internacionales sobre el manejo de la psoriasis moderada-grave.

Con esta información, el coordinador generó una serie de recomendaciones preliminares y texto de los distintos apartados que fueron evaluadas, discutidas y modificadas en una reunión de grupo nominal. Tras varios procesos de revisión, que incluyeron la revisión externa por parte de los miembros del GPS, se redactó el documento definitivo.

El proyecto se efectuó en plena conformidad con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, referente a la investigación médica en seres humanos, en su última versión, y de acuerdo con la normativa aplicable sobre Buena Práctica Clínica.

## Resultados

Toma de decisiones terapéuticas en poblaciones especiales.

## Mayores de 65 años

La experiencia acumulada con el uso de terapias biológicas es limitada en este grupo poblacional. La coexistencia de comorbilidades y/o requisitos de distinta índole de los ECA hacen que esta población esté escasamente representada en estos estudios, con independencia de los límites de edad existentes en algunos ECA.

En una revisión sistemática reciente se analizaron los resultados de 18 trabajos<sup>8</sup> (tres sub-análisis de ECA, cinco estudios de cohortes y 10 series de casos) sobre el uso de terapias biológicas en pacientes con psoriasis moderada-grave mayores de 65 años. En general, la eficacia en este sub-grupo poblacional es muy similar a la encontrada en la población más joven. Sin embargo, en algunos de estos estudios se ha objetivado un incremento del riesgo para acontecimientos adversos (incluyendo los graves) en pacientes con más de 65 años, que sin embargo se ve superado por el del tratamiento sistémico clásico en esta población<sup>9,10</sup>. En la [tabla 1](#) se resumen los principales resultados de los estudios analizados.

El GPS considera que los objetivos terapéuticos en los pacientes mayores de 65 años deben ser los mismos que los propuestos para la población general (consultar la Parte 1 del consenso). Lo mismo debe considerarse para la indicación y selección de las terapias biológicas, aunque se prestará especial atención a la gestión del riesgo.

## Pacientes pediátricos

Actualmente, tienen indicación para el tratamiento de la psoriasis pediátrica etanercept, adalimumab, ustekinumab, ixekizumab y secukinumab ([tabla 2](#))<sup>29–33</sup>. Los objetivos terapéuticos en pacientes pediátricos deben ser idénticos a los establecidos para población adulta, por lo que esta población debería poder beneficiarse, al igual que los adultos, de la terapia biológica sin demora, en especial teniendo en cuenta la ausencia de indicación aprobada de tratamientos no biológicos en la población pediátrica. En la elección terapéutica se debe tener muy en cuenta la conveniencia de la administración (frecuencia, número y dolor de las inyecciones), ya que puede ser determinante en la adherencia al tratamiento.

## Embarazo, lactancia y deseo gestacional

En el año 2020, el GPS publicó un documento de consenso sobre el manejo de pacientes con psoriasis durante la edad fértil, embarazo, postparto y lactancia<sup>2</sup>. Las [tablas 3 y 4](#) resumen las indicaciones de las fichas técnicas sobre el uso de terapias biológicas y otros datos relacionados en el embarazo y lactancia.

El paso transplacentario de madre a hijo de los anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) se produce a partir del 3º trimestre mediante la unión de su fragmento cristalizante a los receptores neonatales para Fc de inmunoglobulinas (FcRn) en la placenta<sup>38</sup>. Sin embargo, no todos los anticuerpos monoclonales demuestran la misma afinidad para unirse a estos receptores, por lo que su paso transplacentario puede ser distinto. Las IgG1 (adalimumab, infliximab, secukinumab, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab,

**Tabla 1** Eficacia y seguridad de los tratamientos biológicos en pacientes con psoriasis moderada-grave de más de 65 años

| Fármaco                                    | Diseño           | n   | Eficacia                                                                                                                                                                                                            | Seguridad                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------|------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infliximab <sup>11</sup>                   | Series de casos  | 27  | -Semana 12<br>PASI 75 80%                                                                                                                                                                                           | -n=15 interrupción (5 por AA)                                                                                                                                            |
| Etanercept <sup>12</sup>                   | Sub-análisis ECA | 77  | Reducción PASI medio (p< 0,001)<br>-PASI 75 Sin diferencias con<br>pacientes jóvenes                                                                                                                                | -Sin diferencias con pacientes<br>jóvenes en discontinuación y<br>reacciones en inyección<br>-Significativamente más AA graves<br>en ancianos (sin relación con ETN)     |
| Adalimumab <sup>13</sup>                   | Retrospectivo    | 16  | -Sin diferencias con pacientes<br>jóvenes                                                                                                                                                                           | -Sin diferencias<br>-Discontinuación sin relación con<br>edad OR=0,94 (IC 95% 0,29-3,07)                                                                                 |
| Adalimumab <sup>14</sup>                   | Sub-análisis ECA | 54  | - PASI 75<br>≥ 65 menor 61%<br>40-64 años 70%<br>< 40 años 74%                                                                                                                                                      | -                                                                                                                                                                        |
| Etanercept y<br>adalimumab <sup>15</sup>   | Series de casos  | 89  | -Semana 156<br>PASI 75 ETN 83,6%<br>PASI 75 ADA 71,4%<br>Reducción PASI medio (p< 0,001),<br>sin diferencias con jóvenes (ETN)                                                                                      | -n = 26 discontinuación por AA                                                                                                                                           |
| Secukinumab <sup>16</sup>                  | Sub-análisis ECA | 67  | -Semana 16 (>65 vs. jóvenes)<br>PASI 75 86,4% vs. 89%<br>PASI 90 72,7% vs. 74,3%<br>PASI 100 40,9% vs. 40,9%<br>-Semana 52 (>65 vs. jóvenes)<br>PASI 75 81.1% vs.79,4%<br>-Tiempo hasta inicio respuesta<br>similar | - > 65 vs. jóvenes:<br>AA 14,9% vs. 8,2%<br>AA graves (relación con<br>secukinumab 4,5% vs. 1,8%<br>Discontinuación por AA 7,5% vs.<br>1,8%<br>Tasa de infección similar |
| Ustekinumab <sup>17</sup>                  | Series de casos  | 22  | -Semana 28 /52 / 100<br>PASI 75 63,6% / 86,4% / 90,9%                                                                                                                                                               | -n = 0 AA graves<br>-n = 2 AA                                                                                                                                            |
| Ustekinumab <sup>18</sup>                  | Series de casos  | 24  | -Semana 16 /28 / 52<br>PASI 75 56,5% / 59,1% / 60%                                                                                                                                                                  | -n = 0 AA graves<br>-n = 2 discontinuación                                                                                                                               |
| Guselkumab                                 | Series de casos  | 20  | -Semana 4 / 28 / 40-44<br>PASI 90 30% / 65% / 75%<br>PASI 100 10% / 30% / 55%                                                                                                                                       | -n = 2 discontinuación                                                                                                                                                   |
| Brodalumab <sup>19</sup>                   | Sub-análisis ECA | 224 | -Semana 52<br>PASI 75 94,6%<br>PASI 100 52,7%<br>-Semana 120<br>PASI 75 91,4%<br>PASI 100 56,9%                                                                                                                     | -AA por 100 paciente-año 308,2<br>-AA grave por 100 pacientes-año<br>13,1                                                                                                |
| Adalimumab,<br>ustekinumab <sup>20</sup>   | Series de casos  | 27  | -Semana 16 /24 / 52<br>PASI 75 76,9% / 88% /90,5%                                                                                                                                                                   | -n = 7 discontinuación                                                                                                                                                   |
| Tildrakizumab,<br>etanercept <sup>21</sup> | Sub-análisis ECA | 161 | -                                                                                                                                                                                                                   | -Incidencia TIL100 mg/TIL200<br>mg/ETN<br>AA graves 2,51/1,76/6,83<br>Infecciones graves 3,76/2,34/6,83                                                                  |
| Risankizumab <sup>22,23</sup>              | Sub-análisis ECA | 64  | -Sem 16 / 52<br>PASI 90 - / 81,3%<br>PASI 100 42,2% / 60,9%                                                                                                                                                         | -                                                                                                                                                                        |
| Varios* <sup>24</sup>                      | Series de casos  | 266 | -Δ PASI medio:<br>Semana 0 16,5<br>Semana 16 3,7<br>Semana 28 1,6<br>Semana 52 1,2                                                                                                                                  | -n = 25 (9,4%) AA, más frecuentes<br>infecciones<br>-n = 4 cáncer (3 piel no melanoma)<br>-Discontinuación:<br>Semana 16 3%<br>Semana 28 5%<br>Semana 52 9%              |

Tabla 1 (continuación)

| Fármaco                 | Diseño          | n   | Eficacia                                                                                                                                                                                                                           | Seguridad                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------|-----------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Varios <sup>†</sup> 25  | Retrospectivo   | 48  | -Ancianos más tratamiento tópico y menos biológicos que jóvenes<br>-Ancianos tendencia a mejores resultados con biológicos que con sistémicos convencionales<br>-Sin diferencias con jóvenes en la mejoría del S-MAPA en semana 12 | -Sin diferencias con jóvenes en porcentaje de AA o infecciones con biológicos<br>-Mayor porcentaje de AA con sintéticos clásicos que biológicos en ancianos<br>-IFX el que más infecciones reportó, ETN el que menos en todos los grupos de edad<br>-AA 0,11, 0,35, 0,19, y 0,26 paciente-año con ETN, ADA, IFX y UST |
| Varios <sup>‡</sup> 26  | Series de casos | 187 | -Semana 12 PASI 75<br>PASI 75 ETN 64%<br>PASI 75 ADA 65%<br>PASI 75 IFX 93%<br>PASI 75 UST 100%                                                                                                                                    | -ADA más AA vs. ETN (p < 0,050)<br>-n = 2 AA graves (neumonía con IFX y ETN)                                                                                                                                                                                                                                          |
| Varios <sup>§</sup> 27  | Retrospectivo   | 65  | -Ancianos menos biológicos que jóvenes aunque el % aumentó del 7,75% en 2008 al 11,7% en 2012                                                                                                                                      | -Discontinuación (>65 años vs. jóvenes) 18,2% vs. 12%<br>-AA totales >65 años HR = 1.09 (IC 95% 0,9-1,3)<br>-AA graves >65 años HR = 3,2 (IC 95% 2,0-5,1)                                                                                                                                                             |
| Varios <sup>**</sup> 28 | Retrospectivo   | 31  | -29,8% de los pacientes con tratamiento sistémico no serían candidatas a ECA                                                                                                                                                       | -AA grave ≥ 70 años HR = 3,4 (IC 95% 1,6-7,1)                                                                                                                                                                                                                                                                         |

ECA: ensayo clínico aleatorizado; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; ETN: etanercept; ADA: adalimumab; IFX: infliximab; UST: ustekinumab; TIL: tildrakizumab; AA: acontecimiento adverso; OR: odds ratio; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; S-MAPA: Simple-Measure for Assessing Psoriasis Activity.

\* Adalimumab (n = 83), ustekinumab (n = 77), etanercept (n = 54), secukinumab (n = 40), infliximab (n = 8), golimumab (n = 3), certolizumab pegol (n = 1).

† Infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab, golimumab, certolizumab pegol.

‡ Etanercept (n = 83), adalimumab (n = 18), infliximab (n = 16), efalizumab (n = 14), ustekinumab (n = 4).

§ Etanercept, infliximab, adalimumab, efalizumab, ustekinumab.

\*\* Varias terapias biológicas.

risankizumab), IgG2 (brodalumab) e IgG4 (ixekizumab) probablemente atraviesen la placenta de un modo similar<sup>39-42</sup>. Se han detectado niveles de infliximab y adalimumab en recién nacidos hasta seis meses después del nacimiento<sup>43</sup>. Por otra parte, se ha descrito que etanercept tiene una menor afinidad por los FcRn<sup>44,45</sup>. Certolizumab pegol (que carece de Fc)<sup>46-48</sup>, ha demostrado bajo o nulo paso transplacentario.

La experiencia acumulada con el uso de anti-TNF $\alpha$  no ha encontrado un incremento de riesgo de teratogénesis o un impacto negativo en el pronóstico del embarazo (incluyendo infecciones maternas)<sup>49,50</sup>. Estudios prospectivos con certolizumab pegol que incluyeron a más de 1.300 mujeres embarazadas no detectaron un aumento en el riesgo de malformaciones o muerte fetal<sup>51,52</sup>. Estos datos han justificado la aprobación por parte de la European Medicines Agency (EMA) del mantenimiento de certolizumab pegol durante el embarazo y la lactancia cuando resulte clínicamente necesario.

En mujeres gestantes en tratamiento con fármacos biológicos, el GPS recomienda valorar la posibilidad de mantenerlos durante el 1º y 2º trimestre y evaluar con la paciente los riesgos y beneficios de continuar con ellos durante el 3º trimestre. Las pacientes tratadas con

certolizumab pegol podrían usarlo durante todo el embarazo, si se considera clínicamente necesario.

Actualmente, ante la escasez de datos sobre brodalumab, ixekizumab, secukinumab<sup>53</sup>, guselkumab, risankizumab, ustekinumab<sup>41,54-56</sup>, bimekizumab y tildrakizumab<sup>57</sup>, se recomienda plantear otras alternativas en las pacientes gestantes. En caso de haberse agotado dichas alternativas o considerarse más apropiado el uso o mantenimiento de estos fármacos, se decidirá de forma individualizada y consensuada con la paciente, teniendo en cuenta el balance riesgo/beneficio.

El deseo gestacional también debe tenerse en cuenta en la toma de decisiones con el uso de terapias biológicas. Idealmente, las mujeres con psoriasis moderada-grave deberían planear el embarazo cuando estén en remisión y sin medicación o tomando la dosis mínima efectiva de medicamentos que tengan un buen perfil de seguridad gestacional.

### Toma de decisiones terapéuticas en pacientes con comorbilidad

El GPS quiere señalar que la presencia de determinadas comorbilidades puede influir o condicionar la elección de

**Tabla 2** Indicaciones en ficha técnica y principales resultados de los ensayos clínicos aleatorizados de las terapias biológicas aprobadas para la psoriasis en pacientes pediátricos

| Fármaco                   | Indicación ficha técnica                                                                                                                                                       | Resultados ECA                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Etanercept <sup>29</sup>  | -Psoriasis en placas crónica grave en niños $\geq 6$ años y adolescentes con respuesta inadecuada o que son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia             | -Sem 12 etanercept vs. placebo<br>PASI 75 57% vs. 11% ( $p < 0,001$ )<br>PASI 90 27% vs. 7% ( $p < 0,001$ )<br>PGA 0/1 53% vs. 13% ( $p < 0,001$ )<br>-Sem 36 etanercept<br>PASI 75 65%-68%                                                                                                          |
| Adalimumab <sup>30</sup>  | -Psoriasis crónica en placas grave en niños y adolescentes ( $\geq 4$ años) con respuesta inadecuada o que no sean candidatos apropiados para tratamiento tópico y fototerapia | -Sem 16 adalimumab vs. metotrexato<br>PASI 75 58%-44% vs. 32%<br>PhGA 0/1 61%-41% vs. 41%<br>-Sem 36 adalimumab<br>Todos respuesta adecuada                                                                                                                                                          |
| Ustekinumab <sup>31</sup> | -Psoriasis en placas de moderada a grave en adolescentes ( $\geq 12$ años) con respuesta inadecuada, o que son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias         | -Sem 12 ustekinumab (dependiendo de la dosis) vs. placebo<br>PASI 75 80,6%-78,4% vs. 10,8% ( $p < 0,001$ )<br>PASI 90 61,1%-54,1% vs. 5,4% ( $p < 0,001$ )<br>PhGA 0/1 69,4%-67,6% vs. 5,4% ( $p < 0,001$ )<br>-Sem 52 ustekinumab<br>Respuestas PASI mantenidas                                     |
| Ixekizumab <sup>32</sup>  | -Psoriasis en placas de moderada a grave en niños $\geq 6$ años y con un peso corporal de al menos 25 kg y en adolescentes que son candidatos a tratamientos sistémicos        | -Sem 12 ixekizumab vs. placebo<br>PASI 75 89% vs. 25% ( $p < 0,001$ )<br>PASI 90 78% vs. 5% ( $p < 0,001$ )<br>PhGA 0/1 81% vs. 11% ( $p < 0,001$ )<br>-Sem 48 ixekizumab<br>Respuestas PASI mantenidas                                                                                              |
| Secukinumab <sup>33</sup> | -Psoriasis en placas de moderada a grave en niños y adolescentes ( $\geq 6$ años) candidatos a tratamientos sistémicos                                                         | -Sem 12 secukinumab (dependiendo de la dosis) vs. placebo<br>PASI 75 77,5%-80% vs. 14,6% ( $p < 0,001$ )<br>PASI 90 76,5%-72,5% vs. 2,4% ( $p < 0,001$ )<br>IGA mod 2011 60%-70% vs. 4,9% ( $p < 0,001$ )<br>-Sem 52 secukinumab<br>PASI 75 72,2%-85%<br>PASI 90 75%-81,3%<br>IGA mod 2011 72,2%-85% |

ECA: ensayo clínico aleatorizado; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA: *Physician Global Assessment*; sem: semana.

Recientemente se ha publicado un ECA fase III con secukinumab con buenos resultados hasta la semana 52<sup>33</sup> y el fármaco está aprobado para su uso para pacientes a partir de 6 años. Se están realizando ECA en población pediátrica con psoriasis con guselkumab, brodalumab, tildrakizumab, certolizumab pegol, bimekizumab y risankizumab. Existen publicaciones de series de casos y estudios abiertos en pacientes pediátricos con infliximab<sup>34-36</sup> y guselkumab<sup>37</sup>.

la terapia biológica atendiendo a criterios de seguridad o potenciales efectos de clase. La **tabla 5** resume los principales hallazgos y recomendaciones.

## Obesidad

El sobrepeso/obesidad puede influir negativamente en la eficacia de los fármacos para la psoriasis. La disminución de la eficacia en relación con el peso se ha descrito, en mayor o menor medida, para todos los biológicos, y afecta a los objetivos terapéuticos óptimos<sup>14,69,71-75,119</sup>.

En relación a los anti-TNF $\alpha$  administrados a dosis fijas, distintos estudios han puesto de manifiesto que su eficacia puede disminuir al aumentar el peso (especialmente en obesos)<sup>14,69-71</sup>. Para el resto de terapias se ha objetivado que a mayor peso la eficacia del fármaco disminuye, aunque en menor medida<sup>72,73</sup>. Un estudio con ustekinumab mostró

que el peso, el sexo femenino y la presencia de diabetes mellitus (DM) influyen en el aclaramiento y volumen de distribución del fármaco<sup>74</sup>. Por otro lado, secukinumab en un ECA fase II, mostró respuestas numéricamente superiores en pacientes con normopeso en comparación con los obesos, pero en ambos casos fue eficaz<sup>75</sup>, igual que brodalumab en dos ECA fase III<sup>75,120</sup>. Para ixekizumab se ha observado una disminución numérica en la eficacia (PASI [*Psoriasis Area and Severity Index*] 75, 90 y 100) en pacientes con mayor peso<sup>76</sup>. En la ficha técnica de bimekizumab se afirma que en los pacientes con un peso corporal  $\geq 120$  kg que no hayan logrado un aclaramiento completo de la piel en la semana 16, la administración de 320 mg cada cuatro semanas después de la semana 16 podría seguir mejorando la respuesta al tratamiento. La eficacia de guselkumab (datos agregados de 2 ECA fase III) es numéricamente menor en pacientes con más peso<sup>72</sup>. Lo mismo ocurre con risankizumab (datos agregados de dos ECA fase III)<sup>22</sup> y tildrakizumab (datos

**Tabla 3** Recomendaciones de ficha técnica sobre el embarazo y el uso de terapias biológicas incluyendo biosimilares y moléculas sintéticas de nueva generación

| Fármaco                                   | Ficha técnica                                         | Otros datos publicados                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infliximab <sup>49,58</sup>               | Usar si el beneficio supera el riesgo                 | No hay datos que demuestren asociación con teratogenicidad ni malos resultados del embarazo. Sin evidencia de daño en animales                               |
| Adalimumab <sup>49,59</sup>               | Usar si el beneficio supera el riesgo                 | No hay datos que demuestren asociación con teratogenicidad ni malos resultados del embarazo. Sin evidencia de daño en animales                               |
| Etanercept <sup>50</sup>                  | Usar si el beneficio supera el riesgo                 | No hay datos que demuestren asociación con teratogenicidad ni malos resultados del embarazo. Sin evidencia de daño en animales                               |
| Certolizumab pegol <sup>46,47,59,60</sup> | Usar durante el embarazo si es clínicamente necesario | Resultados similares a la población general                                                                                                                  |
| Brodalumab <sup>59</sup>                  | Preferible evitar su uso                              | Escasez de datos en humanos. Sin evidencia de daño en animales                                                                                               |
| Ixekizumab <sup>59,61</sup>               | Preferible evitar su uso                              | Escasez de datos en humanos. Los datos en animales sugieren la posibilidad de muerte neonatales                                                              |
| Secukinumab <sup>53</sup>                 | Preferible evitar su uso                              | No hay datos que demuestren asociación con teratogenicidad ni malos resultados del embarazo. Sin evidencia de daño en animales                               |
| Bimekizumab                               | Preferible evitar su uso                              | No hay datos que demuestren asociación con teratogenicidad ni malos resultados del embarazo. Sin evidencia de daño en animales                               |
| Guselkumab <sup>62,63</sup>               | Preferible evitar su uso                              | Escasez de datos en humanos.                                                                                                                                 |
| Risankizumab <sup>6</sup>                 | Preferible evitar su uso                              | Escasez de datos en humanos. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción |
| Ustekinumab <sup>41,54–56</sup>           | Preferible evitar su uso                              | Escasez de datos en humanos                                                                                                                                  |
| Tildrakizumab <sup>57</sup>               | Preferible evitar su uso                              | Escasez de datos en humanos.                                                                                                                                 |

agregados de un ECA fase IIb y dos ECA fase III)<sup>73</sup>. Por otro lado, es importante recordar que la dosis de infliximab y ustekinumab se puede ajustar al peso del paciente; en el caso de ustekinumab la eficacia de 45 mg en los pacientes con peso comprendido entre 90 y 100 kg es subóptima, por lo que en estos se recomienda la dosis de 90 mg<sup>121</sup>.

La ficha técnica de los anti-TNF $\alpha$  recoge la posibilidad de aumento de peso con el tratamiento en algunos casos. Sin embargo, el impacto debe ser evaluado de forma individual.

## Artritis psoriásica

En los pacientes con psoriasis y artritis psoriásica (APs) se debe evaluar la afectación de cada uno de los dominios relacionados con la APs (articular periférica, axial, entesitis, dactilitis, uñas y piel). Se recomienda tomar una decisión consensuada con el reumatólogo en función de la gravedad en cada dominio y de su impacto en el paciente<sup>77,122</sup>. Diversos fármacos aprobados en psoriasis lo están también en la APs: anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, infliximab, etanercept, certolizumab), anti IL-17 (secukinumab, ixekizumab), anti p40 (ustekinumab) y anti IL-23 (guselkumab, risankizumab).

Bimekizumab es un fármaco anti IL-17 A y anti IL-17 F. Los ensayos fase IIb muestran que las dosis de 16 mg y 160 mg (con o sin una dosis de carga de 320 mg) se asociaron con mejoras significativas en ACR50 en comparación con placebo, con un perfil de seguridad aceptable<sup>123</sup>.

Igualmente se han publicado datos de tildrakizumab de ensayos de fase IIb, en los que la mejoría en el dominio articular fue significativamente superior al placebo<sup>124</sup>. En el caso de brodalumab, un fármaco anti IL-17RA, se han desarrollado estudios de fase III que no se completaron.

En el momento de redactar este documento se encuentran en marcha estudios de fase III tanto con bimekizumab como con tildrakizumab que permitirán evaluar su aprobación en la APs.

La **figura 1** resume gráficamente la eficacia observada en los ECA fase III de las distintas terapias biológicas, incluyendo biosimilares, y moléculas sintéticas de nueva generación<sup>80,122</sup>.

Diversos meta-análisis demuestran que todos los fármacos aprobados en PsA (Artritis psoriásica) son superiores a placebo sin diferencias significativas entre ellos para esta indicación. En su conjunto algunos de estos estudios indican una posible superioridad sobre ustekinumab del resto de biológicos aprobados<sup>126,127</sup>.

Sin embargo, deben tenerse en cuenta las diferencias en el tiempo de evaluación, el hecho de que la respuesta articular tiende a ser más rápida con anti-TNF $\alpha$  y anti-IL-17, y la necesidad de considerar otros factores (farmacoeconómicos, efecto sobre psoriasis, antecedentes de fracaso a otros biológicos) en la decisión de prescripción<sup>128</sup>.

Los meta-análisis muestran que todos los fármacos biológicos aprobados presentan efecto frente a la dactilitis y entesitis, sin diferencias significativas entre ellos<sup>129,130</sup>.

**Tabla 4** Recomendaciones de ficha técnica y otros datos sobre la lactancia y el uso de terapias biológicas incluyendo biosimilares y moléculas sintéticas de nueva generación<sup>2</sup>

| Fármacos                         | Lactancia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infliximab <sup>58</sup>         | -Generalmente no se detecta en leche materna o se detecta a dosis bajas<br>-AEMPS: Como las inmunoglobulinas humanas se excretan en el leche, las mujeres no deben dar el pecho durante al menos 6 meses después del tratamiento                                                                                                                                                           |
| Adalimumab <sup>59,64</sup>      | -Generalmente no se detecta en leche materna o se detecta a dosis muy bajas; se detecta en leche humana a concentraciones correspondientes al 0,1% – 1% del nivel sérico materno<br>-AEMPS: Puede utilizarse durante la lactancia                                                                                                                                                          |
| Etanercept <sup>65</sup>         | -Generalmente no se detecta en leche materna o se detecta a dosis bajas<br>-AEMPS: Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con etanercept, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre                                                                                            |
| Certolizumab pegol <sup>66</sup> | -Generalmente no se detecta en leche materna o se detecta a dosis bajas<br>-Aprobado su uso en la lactancia por EMA                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Brodalumab <sup>59</sup>         | -Se desconoce su paso a la leche materna<br>-AEMPS: Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir / no iniciar el tratamiento con brodalumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre                                                                                                               |
| Ixekizumab <sup>59</sup>         | -No hay datos en humanos<br>-AEMPS: Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con ixekizumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre                                                                                                                                            |
| Secukinumab <sup>59</sup>        | -Generalmente no se detecta en leche materna o se detecta a dosis bajas.<br>-AEMPS: Se debe decidir si interrumpir la lactancia durante el tratamiento y hasta 20 semanas después del tratamiento o interrumpir el tratamiento, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño o el beneficio del tratamiento para la mujer                                                  |
| Bimekizumab <sup>67</sup>        | -Se desconoce su paso a la leche materna<br>-AEMPS: Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir / no iniciar el tratamiento con bimekizumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre                                                                                                              |
| Guselkumab <sup>62,63</sup>      | -No hay datos en humanos<br>-AEMPS: Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 12 semanas después de la última dosis o suspender el tratamiento, tras considerar el beneficio de la lactancia y del tratamiento con para la madre                                                                                                     |
| Risankizumab <sup>6</sup>        | -Se desconoce su paso a la leche materna<br>-AEMPS: Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir / no iniciar el tratamiento con risankizumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre                                                                                                             |
| Ustekinumab <sup>41,56</sup>     | -No hay datos en humanos<br>-AEMPS: La decisión de interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 15 semanas después del tratamiento o suspender el tratamiento debe adoptarse valorando los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento con ustekinumab para la mujer                                                     |
| Tildrakizumab <sup>68</sup>      | -Se desconoce su paso a la leche materna<br>-En macacos tildrakizumab se excreta en la leche en concentraciones insignificantes el día 28 posnatal<br>-AEMPS: Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir / no iniciar el tratamiento con tildrankizumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre |

Actualizado con permiso de Belinchon et al.<sup>2</sup>.

AEMPS: Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios; EMA: European Medicines Agency.

Los agentes biológicos pueden retrasar la progresión radiográfica en pacientes con PsA en términos de erosión ósea y estrechamiento del espacio articular en comparación con placebo, sin que metotrexato desempeñe ningún efecto añadido en esta variable. El tratamiento previo anti-TNF $\alpha$  parece no influir en la eficacia como inhibidores de la progresión radiográfica de los inhibidores de interleucinas<sup>131</sup>.

### Enfermedad inflamatoria intestinal

La incidencia y prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) está incrementada en la psoriasis, tanto para la enfermedad de Crohn (EC) como para la colitis ulcerosa (CU)<sup>81</sup>. De este modo, la EII puede ser un elemento relevante en la elección de la terapia biológica. No está



**Tabla 5** Resumen del impacto de las principales comorbilidades con el uso de terapias biológicas y recomendaciones prácticas del GPS y de la ficha técnica

| Comorbilidad                                             | Resultados de estudios                                                                                                                                                                            | Recomendaciones prácticas                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Obesidad</b> <sup>14,69–76</sup>                      | -Disminución de la eficacia a mayor peso (especialmente en obesos)                                                                                                                                | -Derivar a atención primaria u otro especialista para control de peso                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>APs</b> <sup>77–80</sup>                              | -Eficacia varía dependiendo del fármaco y dominio de la APs evaluado (artritis, entesitis, afectación axial, dactilitis, etc.)                                                                    | -Evaluar la afectación de cada uno de los dominios relacionados con la APs<br>-Decisiones terapéuticas consensuadas con reumatólogo                                                                                                                                                        |
| <b>EII</b> <sup>81–86</sup>                              | -Con los inhibidores de la IL-17 la aparición de nuevos casos de EII es muy baja<br>-Los ECA con secukinumab y brodalumab en EII se suspendieron por ineficacia o empeoramiento                   | -Priorizar terapias diferentes a los inhibidores de la IL-17<br>-Decisiones terapéuticas consensuadas con gastroenterólogos<br>-Especial precaución en pacientes con antecedentes familiares de EII, espondiloartritis o que presenten clínica digestiva que pueda ser compatible con EII. |
| <b>Depresión</b> <sup>5,87–90</sup>                      | -Alta prevalencia, sobre todo en formas graves de psoriasis<br>-Se detectaron algunos casos de suicidio en algunos ECA con brodalumab en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos   | -Evaluar rutinariamente la comorbilidad psico-psiquiátrica, y solicitar valoración especializada si trastorno subyacente<br>-Valorar riesgo/beneficio con brodalumab si historia de depresión o ideación suicida                                                                           |
| <b>Cáncer</b> <sup>91–97</sup>                           | -No existe evidencia que asocie el uso de terapias biológicas con la aparición de cáncer <i>de novo</i> o recurrencia de cánceres previos                                                         | -Decisiones terapéuticas consensuadas con pacientes y oncólogos                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Síndrome metabólico</b> <sup>1</sup>                  | -Alta prevalencia, sobre todo en formas graves de psoriasis<br>-Sin evidencia sobre una posible influencia con el uso de terapia biológica                                                        | -Ninguna actuación específica más allá de la necesidad de abordaje por atención primaria o del especialista que se considere                                                                                                                                                               |
| <b>DM</b> <sup>98–103</sup>                              | -Resultados discordantes con anti-TNF $\alpha$<br>-Datos no concluyentes con otros biológicos                                                                                                     | -Valorar en pacientes con DM avanzada la priorización de los inhibidores de la IL-17, ustekinumab o inhibidores de la IL-23                                                                                                                                                                |
| <b>Hígado graso no alcohólico</b> <sup>102,104–108</sup> | -Alta prevalencia<br>-Los anti TNF- $\alpha$ han demostrado mejorar los parámetros metabólicos y hepáticos<br>- Efectos beneficiosos de anti IL17 en modelos animales.                            | -Ninguna actuación específica en el momento actual                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Enfermedad y riesgo cardiovascular</b> <sup>109</sup> | -Potencial efecto beneficioso con el uso de terapias biológicas                                                                                                                                   | -Ninguna actuación específica en el momento actual                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>IC</b> <sup>110,111</sup>                             | -Empeoramiento de la IC con el uso de anti-TNF $\alpha$ , en particular adalimumab e infliximab, sobre todo en estadios avanzados (III/IV)<br>-No señales de riesgo con otras terapias biológicas | -Contraindicados los anti-TNF $\alpha$ en pacientes con IC en estadios III/IV, y se recomienda prudencia en estadios I/II                                                                                                                                                                  |
| <b>Enfermedad renal</b> <sup>112–115</sup>               | -No existe evidencia que permita sospechar el impacto negativo de ninguna de las terapias biológicas                                                                                              | -Ninguna actuación específica en el momento actual                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Enfermedad neurológica</b> <sup>116–118</sup>         | -Riesgo (bajo) de desarrollo o agravamiento de enfermedad desmielinizante con los anti-TNF $\alpha$<br>-No señales de riesgo con otras terapias biológicas                                        | -Contraindicados los anti-TNF $\alpha$ en pacientes con enfermedad desmielinizante                                                                                                                                                                                                         |

APs : artritis psoriásica; EII : enfermedad inflamatoria intestinal; IL : interleukina; ECA : ensayo clínico aleatorizado; DM : diabetes Mellitus; IC : insuficiencia cardiaca.

bien establecido, sin embargo, el peso de los antecedentes familiares de EII.

Infliximab, adalimumab y ustekinumab están aprobados para el tratamiento de la EC y la CU, así como certolizumab pegol en la EC, por lo que estos biológicos podrían priorizarse en pacientes con psoriasis moderada-grave y EII<sup>82</sup>.

Aunque no está aprobado su uso en EII, existe evidencia positiva de la eficacia de guselkumab y risankizumab en ECA fase II/III, por lo que representan una opción aceptable si se consideran oportunos también para el tratamiento de la psoriasis. Se han publicado buenos resultados con guselkumab y risankizumab tanto en la inducción como en el

| Dominio de APs      | Inhibidores TNF $\alpha$ * |      |      |      | Anti IL-12/23 | Anti IL-17RA † | Anti IL-17A |     | Anti IL-17 A/F‡ | Anti IL23p19 |     |      |
|---------------------|----------------------------|------|------|------|---------------|----------------|-------------|-----|-----------------|--------------|-----|------|
|                     | ADA*                       | ETN* | INF* | CER* |               |                | UST         | BRO |                 | SEC          | IXE | BIME |
| Artritis periférica | +                          | +    | +    | +    | +             | +              | +           | +   | +               | +            | +   | +    |
| Dominio Axial       | +                          | +    | +    | +    | +             | ¿?             | +           | +   | +               | +            | ¿?  | +    |
| Dactilitis          | +                          | +    | +    | +    | +             | +              | +           | +   | +               | +            | -   | +    |
| Entesitis           | +                          | +    | +    | +    | +             | +              | +           | +   | +               | +            | -   | +    |
| Uñas                | +                          | +    | +    | +    | +             | +              | +           | +   | +               | +            | ¿?  | +    |

**Figura 1** Eficacia de las terapias biológicas, incluyendo biosimilares, y moléculas sintéticas de nueva generación según los ensayos clínicos aleatorizados fase III en la artritis psoriásica (80).

Abreviaturas: APs: artritis psoriásica; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; INF: infliximab; CER: certolizumab pegol; UST: ustekinumab; BRO: brodalumab; SEC: secukinumab; IXE: ixekizumab; GUS: guselkumab; TIL: tildrakizumab; RIS: risankizumab; TNF: factor de necrosis tumoral; IL: interleuquina.

Colores: verde oscuro significa que ese dominio es la variable principal de un estudio de fase III finalizado y diseñado para evaluar ese dominio; verde claro significa que el dominio ha sido estudiado como variable secundaria en el fase III finalizado; azul oscuro significa que ese dominio es la variable principal de un estudio de fase III en marcha y se dan resultados del fase II; azul claro significa que el dominio está siendo estudiado como variable secundaria en un estudio de fase III en marcha y se dan resultados del fase II.

+ Es eficaz; - no es eficaz; + ? Datos escasos o no publicados en revistas indexadas; ¿? Datos no disponibles.

\*Aprobados en espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante/ espondiloartritis axial no radiográfica)<sup>125</sup>.

†No aprobado en APs; desarrollo clínico en fase III detenido por el promotor.

‡No aprobado en APs, desarrollo clínico fase III en marcha.

mantenimiento de la respuesta en la EC<sup>83</sup>. No existe experiencia publicada con tildrakizumab más allá de la opinión de expertos<sup>132</sup>.

Con respecto a los inhibidores de la IL-17, la incidencia de nuevos casos de EII durante el tratamiento en general es baja y no supera el riesgo esperado en la población psoriásica<sup>86</sup>. Sin embargo, se han descrito algunos casos de EII en pacientes tratados con este grupo farmacológico y los estudios con secukinumab y brodalumab en EII fueron suspendidos por ausencia de respuesta y empeoramiento en algunos casos<sup>6,84,85</sup>. Al igual que con los pacientes con APs, el GPS recomienda consensuar las decisiones terapéuticas con los gastroenterólogos.

## Depresión

La presencia de comorbilidades relacionadas con la salud mental, como la ansiedad, depresión e incluso la ideación y comportamiento suicida son frecuentes en la psoriasis, en particular en los pacientes con las formas más graves de la enfermedad. La relación entre los trastornos psicológicos y psiquiátricos y la psoriasis es bidireccional, pudiendo existir mecanismos patogénicos comunes<sup>87</sup>.

En su conjunto, los ECA con adalimumab, etanercept, ustekinumab, ixekizumab, secukinumab, guselkumab han objetivado una mejoría de los síntomas de depresión asociados a la psoriasis. En el desarrollo clínico de brodalumab (en dos de tres ECA de fase III) se detectaron algunos casos de suicidio en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos o desencadenantes de estrés, sin que se haya establecido una relación causal entre brodalumab

y el aumento del riesgo de conducta e ideación suicida. En el resto de pacientes con clínica psiquiátrica, esta mejoró durante el tratamiento con brodalumab<sup>88</sup>. Sin embargo, la ficha técnica de brodalumab recoge la necesidad de evaluar el riesgo frente al beneficio del fármaco en pacientes con historia de depresión o ideación suicida. Se debe suspender brodalumab si aparecen síntomas de depresión o ideación suicida o si se agravan los síntomas previos<sup>89</sup>.

El GPS recomienda evaluar de forma rutinaria las comorbilidades psiquiátricas de los pacientes con psoriasis moderada-grave con terapias biológicas y solicitar seguimiento y valoración especializados en el caso de identificar trastornos subyacentes<sup>5</sup>.

Dada la complejidad de los factores psicosociales de la psoriasis, los dermatólogos y los profesionales sanitarios deberían facilitar a los pacientes estrategias para afrontar el impacto de la enfermedad en su bienestar físico, psicológico y social<sup>5,90</sup>.

## Cáncer

Los pacientes con psoriasis y APs presentan un discreto incremento de riesgo de determinadas variantes de cáncer, fundamentalmente cutáneos (no melanoma) y linfoma<sup>91</sup>.

Por un lado, la evidencia sobre el uso de terapias biológicas en pacientes con psoriasis e historia previa de cáncer se basa generalmente en registros o series de casos o a partir de propuestas teóricas fundamentadas en el mecanismo de acción. Por otro, se ha cuestionado si la inmunomodulación secundaria a la terapia biológica puede influir en la incidencia de cáncer sin que se haya podido demostrar de forma

robusta ninguna asociación. Hay que tener presente además la existencia de escenarios muy heterogéneos en función del tipo de cáncer, el tiempo desde el diagnóstico o la remisión (que condiciona el riesgo de recurrencia) u otros factores concomitantes del propio paciente (edad, tabaquismo, etc.) que impiden generar recomendaciones globales en pacientes con psoriasis e historia previa de cáncer. La información disponible actualmente tampoco ha mostrado que exista un riesgo mayor de recurrencias de cáncer con el uso de anti-TNF $\alpha$  en pacientes con otras enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide o la EII, salvo en casos de combinación con fármacos inmunosupresores<sup>92,93</sup>.

El riesgo de aparición de cáncer *de novo* asociado a estas terapias ha sido objeto de estudio, controversia y numerosas publicaciones. Aunque en revisiones sistemáticas y estudios observacionales se ha descrito un incremento en el riesgo de cáncer cutáneo no melanoma en pacientes tratados con anti TNF $\alpha$ , es probable que existan factores de confusión relacionados con la exposición a radiación ultravioleta o dosis altas de PUVA previas<sup>95</sup>. Por otro lado, en la mayoría de los estudios realizados no se ha encontrado relación entre la exposición a fármacos anti-TNF $\alpha$  y el riesgo incidental de cáncer en pacientes con psoriasis<sup>97</sup>.

En una revisión sistemática de 71 ECA que incluyeron 23.458 pacientes con psoriasis, APs y otros trastornos inflamatorios expuestos a adalimumab, no se encontró un aumento significativo en la tasa de incidencia de cáncer en su conjunto (0,96 por 100 pacientes-año, IC 95% 0,65-1,36) ni de linfoma (0,63, IC 95% 0,01- 3,49)<sup>94</sup>. Sin embargo, sí se observó un aumento en la tasa de incidencia de cáncer cutáneo no melanoma (1,76, IC 95% 1,26-2,39).

En un meta-análisis de 20 ECA que analizó 6.810 pacientes con psoriasis y anti-TNF $\alpha$ , a corto plazo no se encontró aumento en la incidencia de cáncer para ningún fármaco del grupo<sup>96</sup>.

Con respecto a ustekinumab, no se ha observado un aumento del riesgo de cáncer. En un sub-análisis de un ECA fase II y tres ECA de fase III, las tasas de cáncer en los pacientes tratados con ustekinumab fueron similares a las de la población general de EE. UU. Datos agregados de dos ECA fase II, que analizaron 3.117 pacientes con psoriasis y ustekinumab durante un máximo de tres años, mostraron un perfil de seguridad favorable<sup>133</sup>. La tasa de incidencia por 100 pacientes-año de cualquier tipo de cáncer, excluyendo el cáncer cutáneo no melanoma fue de 0,98 (IC 95% 0,74-1,29), distribuidos de la siguiente manera: melanoma 1,42 (IC 95% 0,52-3,09), cáncer de próstata 1,21 (IC 95% 0,66-2,04), cáncer colorrectal 0,99 (IC 95% 0,32-2,31), cáncer de mama 0,62 (IC 95% 0,17-1,58) y linfoma 0,80 (IC 95% 0,10-2,91). Estas cifras son comparables a las de otros biológicos utilizados para tratar la psoriasis moderada-grave<sup>134</sup>.

En relación a tildrakizumab, datos agregados de dos ECA fase III y más de 1.500 pacientes, a cinco años, han mostrado una tasa de incidencia por 100 pacientes-año de cualquier tipo de cáncer excluyendo el cáncer cutáneo no melanoma de 0,6-0,7 (dependiendo de la dosis), y de 0,1 en el caso del melanoma (IC 95% 0-0,3)<sup>135</sup>.

Datos a cinco años de un ECA fase III con guselkumab han mostrado una incidencia de cáncer cutáneo no melanoma de 0,34/100PY y de neoplasias distintas al cáncer cutáneo no melanoma de 0,45/100PY<sup>136</sup>.

Para el resto de terapias la información actualmente disponible es muy escasa.

En la EuroGuiDerm Guideline se sugiere, con bajo nivel de evidencia, que tanto los anti-TNF $\alpha$  como ustekinumab o los inhibidores de la IL-17 y de la IL-23 pueden ser empleados en pacientes con psoriasis moderada-grave e historia de cáncer previo (valorando los tiempos de remisión), siempre de forma individualizada, evaluando caso por caso y asumiendo las limitaciones en cuanto a la evidencia disponible<sup>137</sup>.

El GPS considera, en línea con la propuesta de la EuroGuiDerm Guideline, que el antecedente de cáncer en remisión clínica o incluso cáncer activo no contraindica, a priori, el uso de terapias biológicas. Sin embargo, ante la falta de evidencia firme, la toma de decisiones debe realizarse de acuerdo con el oncólogo y, en particular, con el paciente. De este modo, la indicación de tratamiento biológico debe valorarse de forma individualizada ponderando la voluntad informada del paciente, el impacto negativo en la calidad de vida y las alternativas disponibles.

### Síndrome metabólico

La comorbilidad metabólica, incluyendo obesidad, DM, dislipemia e hígado graso no alcohólico ocurre de forma frecuente en los pacientes con psoriasis, en particular en las formas más graves. La asociación tiene que ver tanto con un nexo patogenético común, la participación de la inflamación en el desarrollo de resistencia periférica a la insulina, como con hábitos poco saludables frecuentes en los pacientes con psoriasis<sup>1</sup>.

La ficha técnica de los anti-TNF $\alpha$  recoge la posibilidad de dislipemia en algunos casos. Sin embargo, el impacto debe ser evaluado en cada caso y esta comorbilidad no representa, a priori, una contraindicación para su empleo.

El GPS no considera, en el contexto de la evidencia actual, que la presencia de síndrome metabólico justifique en sí misma la elección de una terapia biológica concreta.

### Diabetes mellitus

Existen resultados discordantes con respecto al uso de anti-TNF $\alpha$  en el metabolismo de la glucosa y sensibilidad a la insulina. Etanercept puede mejorar tanto los niveles de glucosa en plasma como la resistencia a la insulina<sup>98</sup> y los pacientes con psoriasis que reciben un anti-TNF $\alpha$  presentan un menor riesgo de DM tipo 2 de nueva aparición frente a los que reciben otros tratamientos no biológicos<sup>99</sup>. En un ECA a doble ciego de 12 pacientes con psoriasis con alto riesgo de desarrollar DM tipo 2, no se encontró ningún efecto significativo sobre la secreción y la sensibilidad a la insulina tras dos semanas de tratamiento con etanercept<sup>100</sup>. Tampoco se observaron cambios significativos en los niveles de glucosa en ayunas ni en la sensibilidad a la insulina en nueve pacientes con psoriasis tras 12 semanas con adalimumab<sup>101</sup>. En un análisis agrupado de ECA de fase III, no se observó ningún efecto significativo de secukinumab con respecto al metabolismo de la glucosa<sup>102</sup>. Por otro lado, los pacientes con DM mostraron una respuesta inferior a ustekinumab y secukinumab en ECA de fase III<sup>103</sup>.

En definitiva, la información disponible no permite recomendar uno u otro tratamiento biológico en función de la

presencia o no de DM. Sin embargo, la presencia de DM avanzada podría justificar la priorización de los inhibidores de la IL-17, ustekinumab o inhibidores de la IL-23.

### Hígado graso no alcohólico

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (HGNA) está considerada la primera causa de hepatopatía crónica en los países occidentales, y puede progresar desde la esteatosis hacia diferentes estadios de inflamación, fibrosis y cirrosis (esteatohepatitis no alcohólica, EHNA). Numerosos estudios epidemiológicos permiten confirmar la mayor prevalencia de HGNA (alrededor del 50%) en la psoriasis (104). Asimismo, los pacientes con psoriasis parecen tener un mayor riesgo de progresión a formas avanzadas de HGNA. Y viceversa, los pacientes con HGNA presentan mayor gravedad de la psoriasis<sup>105</sup>.

La relación patogénica entre el HGNA y la psoriasis es compleja y probablemente multifactorial. Algunas comorbilidades frecuentes en la psoriasis, como la obesidad, la dislipemia o la DM tipo 2, son también causa de HGNA; un estado de inflamación crónica persistente y la resistencia periférica a la insulina parecen ser el vínculo patogénico entre ellas.

La elevada prevalencia de HGNA en pacientes con psoriasis puede condicionar la estrategia terapéutica. Debido a sus posibles efectos sobre la inflamación sistémica, la terapia biológica podría ejercer un impacto favorable en la evolución del HGNA. Así, el uso de anti TNF- $\alpha$  ha demostrado mejorar los parámetros metabólicos y hepáticos en pacientes con HGNA y psoriasis<sup>138</sup>. Recientemente, se ha implicado a la IL-17 en la patogénesis de la psoriasis y el HGNA, y en la evolución de esta última enfermedad<sup>106</sup>.

Por el momento no existen o son escasos los datos clínicos demostrables del efecto de los anti-IL17 o anti-IL23 en la evolución del HGNA<sup>102,107,108</sup>.

### Enfermedad y riesgo cardiovascular

Los pacientes con psoriasis presentan un mayor riesgo de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio o accidente cerebro-vascular, en relación con la gravedad de la enfermedad. Esta incidencia incrementada se relaciona tanto con la naturaleza inflamatoria de la enfermedad cardiovascular como la coexistencia de elementos del síndrome metabólico/factores de riesgo cardiovascular o la presencia de APs<sup>139</sup>. La detección, monitorización y prevención de los factores de riesgo cardiovascular forman parte de las recomendaciones habituales en los pacientes con psoriasis<sup>1</sup>.

No existe evidencia que demuestre un impacto negativo de ninguna de las terapias biológicas disponibles sobre la morbilidad cardiovascular. El tratamiento con anti-TNF $\alpha$  (en particular adalimumab) y ustekinumab puede mejorar los parámetros de riesgo cardiovascular en los pacientes con psoriasis<sup>137,140-142</sup>.

González-Cantero et al., en una revisión sistemática, no encontraron una reducción significativa de la inflamación vascular aórtica en los pacientes tratados con adalimumab en comparación con los que recibieron placebo en las semanas 12-16. Tampoco encontraron ningún efecto beneficioso sobre los biomarcadores de imagen (inflamación vascular

aórtica o dilatación mediada por flujo) del riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes expuestos a terapias biológicas (adalimumab y secukinumab) en comparación con aquellos expuestos a placebo excepto para ustekinumab, en el que se describe una reducción en la inflamación vascular aórtica en la semana 12 pero no en la semana 52. La reducción de mayor relevancia de los biomarcadores de riesgo cardiometabólico en sangre se observó con adalimumab (PCR [reacción en cadena de la polimerasa], TNF- $\alpha$ , IL-6 y GlycA) y fototerapia (PCR e IL-6) en comparación con placebo<sup>143</sup>.

Distintos estudios observacionales en pacientes con psoriasis han objetivado mediante coronariografía computarizada y otras técnicas un efecto positivo de la terapia biológica en las placas de ateroma vasculares, especialmente en pacientes con psoriasis grave<sup>142,144</sup>.

En una cohorte prospectiva observacional de pacientes con bajo riesgo cardiovascular según el índice de Framingham y psoriasis moderada-grave se comprobó, después de un año de terapia biológica, un 6% de reducción de la carga de placa no calcificada ( $p = 0,005$ ) con reducción del núcleo necrótico ( $p = 0,03$ ), en comparación con la progresión lenta de la placa en tratamiento no biológico (cambio de  $-0,07$  mm<sup>2</sup> vs.  $0,06$  mm<sup>2</sup>;  $p = 0,02$ )<sup>142</sup>. En la misma línea, se ha comprobado en un perfil similar de pacientes una reducción del índice de atenuación grasa perivascular que, por el contrario, no varió en los pacientes no tratados con terapia biológica<sup>142</sup>.

La evidencia publicada sugiere la ausencia de efectos perjudiciales e incluso un potencial efecto beneficioso en la comorbilidad cardiovascular con el uso de terapias biológicas, que podría ser incluso evidente en individuos con todavía escaso riesgo cardiovascular. Y, en este sentido, favorecer un mejor pronóstico de la comorbilidad cardiovascular a largo plazo. Sin embargo, es insuficiente para justificar, en función de la comorbilidad cardiovascular, la indicación de terapia biológica en la psoriasis moderada-grave o, en el momento actual, la priorización de una opción en particular. La aparición de nuevas evidencias puede modificar estas consideraciones en el futuro.

### Insuficiencia cardíaca congestiva

Es conocida la contraindicación de los anti-TNF $\alpha$ , en particular adalimumab e infliximab en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) en estadios III/IV, y se recomienda prudencia en estadios I/II<sup>110</sup>. No hay contraindicaciones establecidas con ustekinumab, inhibidores de la IL-17 o de la IL-23 en pacientes con IC<sup>111</sup>.

### Enfermedad renal

La incidencia de enfermedad renal crónica en pacientes con psoriasis está aumentada y se ha relacionado con el incremento de comorbilidades del ámbito cardio-metabólico<sup>112</sup>. Un estudio encontró un aumento importante del riesgo de muerte por enfermedad renal no hipertensiva en pacientes con psoriasis grave<sup>114</sup>. Otro estudio de cohortes también detectó un aumento en el riesgo de muerte por causa renal, incluso en pacientes con psoriasis leve<sup>113</sup>.

**Tabla 6** Consideraciones sobre el uso de terapias biológicas incluyendo biosimilares y moléculas sintéticas de nueva generación según la comorbilidad de base

| Fármaco            | EII | Cáncer | IC  | DM | Obesidad | Depresión | ER | EM | Lupus |
|--------------------|-----|--------|-----|----|----------|-----------|----|----|-------|
| Infliximab         | ++  | +/-    | P/C | ++ | +        | +         | ++ | C  | -     |
| Adalimumab         | ++  | +/-    | P/C | ++ | +        | ++        | ++ | C  | -     |
| Etanercept         | +   | +/-    | P   | ++ | +        | ++        | ++ | C  | -     |
| Certolizumab pegol | ++  | +/-    | P/C | ++ | +        | +         | ++ | C  | -     |
| Brodalumab         | NR  | +      | ++  | ?  | ++       | P         | ++ | +  | +     |
| Ixekizumab         | P   | +      | ++  | ?  | ++       | ++        | ++ | +  | +     |
| Secukinumab        | NR  | +      | ++  | +  | ++       | ?         | ++ | +  | +     |
| Guselkumab         | +   | +      | ++  | ?  | ++       | ++        | ++ | +  | +     |
| Risankizumab       | +   | +      | ++  | ?  | ++       | ?         | ++ | +  | +     |
| Ustekinumab        | ++  | +      | ++  | +  | ++       | ++        | ++ | +  | +     |
| Tildrakizumab      | +   | +      | ++  | ?  | ++       | ?         | ++ | +  | +     |

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IC: insuficiencia cardiaca; ER: enfermedad renal; EM: esclerosis múltiple.

++ Significa que es una terapia preferida en estos pacientes; + uso adecuado de esta terapia; +/- información con resultados dispares o no concluyentes; ? no se dispone de suficiente información; - no es eficaz; P significa uso con precaución; NR: no recomendado; C: contraindicado.

No existe evidencia que demuestre un impacto negativo de ninguna de las terapias biológicas disponibles sobre la función renal. De hecho, el tratamiento biológico sería preferible a fármacos convencionales con efecto potencialmente nefrotóxico como metotrexato o ciclosporina. Además, el aclaramiento de los fármacos biológicos no se ve modificado por la insuficiencia renal o la diálisis.

Por todo ello el GPS considera que la enfermedad renal no es un impedimento para el uso de estas terapias en pacientes con psoriasis moderada-grave e incluso podría ser motivo de priorización de estos fármacos frente a otras posibilidades.

### Enfermedad neurológica

En pacientes con psoriasis y enfermedades desmielinizantes, como la esclerosis múltiple (EM) o el síndrome de Guillain-Barré, pueden utilizarse diversos tratamientos, aunque con evidencia escasa.

En pacientes con enfermedades desmielinizantes se podría utilizar un inhibidor de la IL-12/23, en virtud de los datos publicados<sup>116</sup>. Hay datos que apoyan el uso de los inhibidores de la IL-17 en la EM; estudios de resonancia magnética indican que secukinumab puede reducir la actividad de las lesiones en estos pacientes<sup>117</sup>.

Se ha descrito el desarrollo o agravamiento de enfermedad desmielinizante en pacientes tratados con anti-TNF $\alpha$ ; aunque infrecuente, es una contraindicación en caso de enfermedad activa<sup>118</sup>. En algunos casos los efectos de la enfermedad permanecerán aún después de suspender el fármaco. No existe, con la evidencia disponible,

contraindicación para el resto de grupos terapéuticos en pacientes con enfermedad neurológica previa.

La [tabla 6](#) resume las posibilidades de tratamiento según las distintas comorbilidades.

### Gestión del riesgo con el uso de terapias biológicas

El tratamiento con terapias biológicas se asocia, en su conjunto, con una seguridad aceptable en la mayoría de los pacientes con psoriasis moderada-grave y ello representa, de hecho, una de las principales ventajas de su uso. Sin embargo, deben llevarse a cabo una serie de actuaciones especialmente encaminadas a la detección precoz de acontecimientos adversos ([tabla 7](#)).

Los requisitos de cribado recomendados antes de iniciar la terapia biológica deberían ser comunes para todos los fármacos sistémicos, permitiendo una valoración global del perfil de seguridad del paciente que permita iniciar cualquier opción disponible a lo largo del recorrido terapéutico del paciente.

Teniendo en cuenta la escasa sensibilidad de la monitorización analítica para la detección de la mayor parte de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, se recomienda realizar analíticas periódicas solo en aquellos pacientes en los que por el tratamiento o con determinadas comorbilidades o por la clínica de los mismos, se considere necesario (salvo que la ficha técnica refleje otras recomendaciones) ([tabla 7](#)).

A continuación resumimos algunos aspectos de especial consideración en la gestión del riesgo de pacientes tratados con terapias biológicas.

## Neurotoxicidad

En principio, los fármacos anti-TNF $\alpha$  se desaconsejan en pacientes con psoriasis y esclerosis múltiple, por facilitar el desarrollo de la enfermedad o por empeoramiento de los síntomas pre-existentes. Además, se debe considerar la interrupción del tratamiento si se desarrolla alguno de estos trastornos o se produce empeoramiento de la enfermedad neurológica pre-existente<sup>145</sup>.

No se han descrito casos o alertas en relación a posible neurotoxicidad con otras terapias biológicas<sup>116,117</sup>.

## Tuberculosis

El cribado de tuberculosis (TBC) activa o latente forma parte de las recomendaciones habituales para realizar antes y durante el tratamiento con terapias biológicas. Antes de

**Tabla 7** Gestión del riesgo pre-tratamiento, durante el tratamiento y acontecimientos adversos más frecuentes con el uso de terapias biológicas para pacientes con psoriasis moderada y grave

| Fármaco                                                                            | Pre- tratamiento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Durante el tratamiento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | AA más frecuentes/ Suspensiones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anti- TNF $\alpha$<br>Infliximab<br>Adalimumab<br>Etanercept<br>Certolizumab pegol | <p>a) Aspectos clínicos:<br/>-Descartar infección activa (incluyendo TBC), cáncer, IC, citopenia, enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante</p> <p>-Descartar contactos recientes con pacientes con TBC</p> <p>-Identificar deseo gestacional y test embarazo si necesario</p> <p>-Evitar embarazo (excepto para certolizumab pegol)</p> <p>b) Pruebas complementarias:<br/>-Hemograma, bioquímica<br/>-Serología VHA, VHB, VHC, VIH, lúes<br/>-Rx de tórax<br/>-Mantoux/IGRAs</p> <p>c) Otras actuaciones:<br/>-Vacuna antineumocócica y antigripal<br/>-Valorar vacuna VHB<br/>- Valorar Vacuna varicela-zoster recombinante<br/>-Evitar vacunas con microorganismos atenuados o vivos</p> | <p>a) Aspectos clínicos:<br/>-Aparición de infecciones (incluyendo TBC), citopenia grave, enfermedad desmielinizante, neuritis óptica, cáncer</p> <p>-Aparición o empeoramiento de IC y de neumopatía</p> <p>b) Pruebas complementarias:<br/>-Hemograma y bioquímica general a los 4-6 meses del inicio del tratamiento, y posteriormente en función de las características del paciente</p> <p>c) Otras actuaciones:<br/>-En función de la evolución del paciente</p> | <p>-AA más frecuentes(<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</p> <p>Infecciones (sobretudo respiratorias)</p> <p>Leucopenia</p> <p>Incremento lípidos</p> <p>Cefalea</p> <p>Nauseas, vómitos</p> <p>Incrementos enzimas hepáticos</p> <p>Reacciones lugar inyección</p> <p>Dolor musculoesquelético</p> <p>-Valorar suspensión:<br/>Si aparición de cáncer, enfermedad desmielinizante o neuritis óptica, citopenia grave, neumopatía intersticial nueva o agravamiento de previa, u otros eventos graves relacionados con el fármaco</p> <p>Temporal si infección</p> <p>Si embarazo/lactancia (excepto certolizumab pegol), cirugía con riesgo para infección.</p>          |
| Inhibidores IL-17<br>Bimekizumab<br>Brodalumab<br>Ixekizumab<br>Secukinumab        | <p>a) Aspectos clínicos<br/>-Descartar infección activa (incluyendo TBC), cáncer, citopenia (especialmente vigilancia al nivel de neutrófilos), comorbilidad relevante</p> <p>-No se recomienda en pacientes con EII</p> <p>-Valorar el riesgo beneficio si antecedentes de depresión y/o conducta o ideación suicida (según <a href="#">tabla 6</a>)</p> <p>-Descartar contactos recientes con pacientes con TBC</p> <p>-Evitar embarazo</p> <p>b) Pruebas complementarias (similar a anti-TNF<math>\alpha</math>)</p> <p>c) Otras actuaciones (similar a anti-TNF<math>\alpha</math>)</p>                                                                                                           | <p>a) Aspectos clínicos<br/>-Aparición de infecciones (incluyendo TBC), citopenia grave u otras relacionadas con el fármaco</p> <p>b) Pruebas complementarias:<br/>-Hemograma y bioquímica general a los 4-6 meses del inicio del tratamiento, y posteriormente en función de las características del paciente</p> <p>c) Otras actuaciones:<br/>-En función de la evolución del paciente</p>                                                                           | <p>-AA más frecuentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>):</p> <p>Infecciones: infecciones por Candida, Influenza, tiña, herpes simple, pie de atleta</p> <p>Cefalea</p> <p>Dolor orofaríngeo</p> <p>Rinorrea</p> <p>Trastornos gastrointestinales: diarrea y náuseas</p> <p>Trastornos musculoesqueléticos</p> <p>Trastornos generales: fatiga, reacciones en la zona de inyección, incluyendo eritema, dolor, prurito, hematomas y hemorragia en la zona de inyección</p> <p>-Valorar suspensión:<br/>Si aparición de cáncer, citopenia grave u otros eventos graves relacionados con el fármaco</p> <p>Temporal si infección</p> <p>Si embarazo/lactancia, cirugía</p> |

**Tabla 7** (continuación)

| Fármaco                                                          | Pre- tratamiento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Durante el tratamiento                                                                                                                                                                                                                          | AA más frecuentes/ Suspensiones                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inhibidores IL 23<br>Guselkumab<br>Risankizumab<br>Tildrakizumab | a) Aspectos clínicos<br>-Descartar infección activa (incluyendo TBC), cáncer, citopenia, comorbilidad relevante<br>En el desarrollo clínico de risankizumab, algunos pacientes con TBC latente no recibieron tratamiento específico                                                                                                                                                    | a) Aspectos clínicos:<br>-Aparición de infecciones (incluyendo TBC), citopenia grave u otras relacionadas con el fármaco                                                                                                                        | -AA más frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ):<br>Infecciones: respiratorias, gastroenteritis, herpes simple, tiña, nasofaringitis, sinusitis<br>Cefalea                                                                                                                                                                             |
| Inhibidores IL 12 / 23<br>Ustekinumab                            | risankizumab, algunos pacientes con TBC latente no recibieron tratamiento específico<br>antituberculoso y no presentaron reactivación de la enfermedad, aunque estos datos no modificaron la indicación de profilaxis en su ficha técnica.<br><br>-Evitar embarazo<br>b) Pruebas complementarias (similar a anti-TNF $\alpha$ )<br>c) Otras actuaciones (similar a anti-TNF $\alpha$ ) | b) Pruebas complementarias:<br>-Hemograma y bioquímica general a los 4-6 meses del inicio del tratamiento, y posteriormente en función de las características del paciente<br>c) Otras actuaciones:<br>-En función de la evolución del paciente | Diarrea, náusea y vómitos<br>Artralgias, dolor de espalda, mialgias<br>Dolor orofaríngeo<br>Prurito<br>Fatiga<br>Eritema y dolor en el lugar de inyección<br>-Valorar suspensión:<br>Si aparición de cáncer, citopenia grave u otros AA graves relacionados con el fármaco<br>Temporal si infección<br>Si embarazo/lactancia, cirugía |

AA: acontecimientos adversos; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IC: insuficiencia cardiaca; IGRAs: interferon gamma releasing assays; RM: resonancia magnética; Rx: radiografía; TBC: tuberculosis; TNF: factor de necrosis tumoral; VHA: virus de hepatitis A; VHB: virus de hepatitis B; VHC: virus de hepatitis C.

iniciar el tratamiento se recomienda una anamnesis específica, destinada a descartar historia presente o pasada de TBC, una radiografía de tórax, y una prueba cutánea y/o serológica. En el caso de detectar TBC latente, debe llevarse a cabo una profilaxis siguiendo las pautas y recomendaciones locales. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la profilaxis secundaria de la TBC no está exenta de efectos secundarios.

Está ampliamente documentado el incremento de riesgo de reactivación de TBC con el uso de los anti-TNF $\alpha$ <sup>146</sup>. Una revisión sistemática de ECA con inhibidores de la IL-23 e IL-17 no encontró un incremento del riesgo de TBC con respecto a la población general. En el desarrollo clínico de risankizumab, algunos pacientes con TBC latente no recibieron tratamiento específico antituberculoso y no presentaron reactivación de la enfermedad<sup>147</sup>. Sin embargo, esto no modificó la indicación de profilaxis en su ficha técnica.

El GPS considera que en aquellos pacientes con TBC latente en los que esté contraindicada (o suponga un gran riesgo) realizar la profilaxis anti-tuberculosa, risankizumab podría ser una opción aceptable. No existe experiencia en este sentido en otros fármacos del mismo grupo terapéutico (guselkumab y tildrakizumab), aunque existe semejanza en el mecanismo de acción. Se requieren datos a largo plazo de vida real con los nuevos grupos farmacológicos para poder emitir recomendaciones robustas.

Incluso en caso de negatividad de las pruebas realizadas en el cribado, el paciente puede presentar una primoinfección durante el tratamiento. No está bien establecido si debe llevarse a cabo un re-test y con qué frecuencia. Este debería realizarse de forma personalizada, en función del perfil de riesgo epidemiológico y de la presencia de síntomas

**Tabla 8** Riesgo de reactivación de tuberculosis con el uso de terapias biológicas incluyendo biosimilares en pacientes con psoriasis moderada-grave

| Fármaco/s         | Riesgo de desarrollo de tuberculosis                        |
|-------------------|-------------------------------------------------------------|
| Anti-TNF $\alpha$ | Riesgo incrementado en ECA y vida real <sup>146,149</sup>   |
| Ustekinumab       | Riesgo incierto (casos descritos) en ECA <sup>134,150</sup> |
| Secukinumab       | Sin incremento de riesgo en ECA <sup>151,152</sup>          |
| Ixekizumab        | Sin incremento de riesgo en ECA <sup>149,152</sup>          |
| Brodalumab        | Sin incremento de riesgo en ECA <sup>149,152</sup>          |
| Guselkumab        | Sin incremento de riesgo en ECA <sup>149,153</sup>          |
| Tildrakizumab     | Sin incremento de riesgo en ECA <sup>149,154</sup>          |
| Risankizumab      | Sin incremento de riesgo en ECA <sup>149,155</sup>          |

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

sugestivos<sup>148</sup>. En la [tabla 8](#) se resume el riesgo de reactivación de TBC con el uso de las terapias biológicas incluyendo biosimilares y moléculas sintéticas de nueva generación.

### Hepatitis vírica

Las determinaciones serológicas frente al virus de la hepatitis B (VHB) forman parte de las actuaciones habituales a realizar de forma previa al inicio de terapias biológicas ([tabla 9](#)). En la EuroGuiDerm Guideline<sup>137</sup>, se recomienda el cribado para la hepatitis B (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) y C tanto de forma previa al inicio de terapias convencionales como de terapias biológicas. Sin embargo, también se

**Tabla 9** Interpretación de la serología para el VHB

|              |          |                                                                                                                                                                                   |
|--------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HBsAg        | Negativo | No infectado ni vacunado                                                                                                                                                          |
| anti-HBc     | Negativo |                                                                                                                                                                                   |
| anti-HBs     | Negativo |                                                                                                                                                                                   |
| HBsAg        | Negativo | Inmune por infección natural                                                                                                                                                      |
| anti-HBc     | Positivo |                                                                                                                                                                                   |
| anti-HBs     | Positivo |                                                                                                                                                                                   |
| HBsAg        | Negativo | Inmune por vacuna contra el VHB                                                                                                                                                   |
| anti-HBc     | Negativo |                                                                                                                                                                                   |
| anti-HBs     | Positivo |                                                                                                                                                                                   |
| HBsAg        | Positivo | Infección aguda por VHB                                                                                                                                                           |
| anti-HBc     | Positivo |                                                                                                                                                                                   |
| IgM anti-HBc | Positivo |                                                                                                                                                                                   |
| anti-HBs     | Negativo | Infección crónica por VHB                                                                                                                                                         |
| HBsAg        | Positivo |                                                                                                                                                                                   |
| anti-HBc     | Positivo |                                                                                                                                                                                   |
| IgM anti-HBc | Negativo | Interpretación poco clara, 4 posibilidades:<br>Infección resuelta (lo más común)<br>Anti-HBc falso positivo<br>Infección crónica de «bajo nivel»<br>Infección aguda en resolución |
| anti-HBs     | Negativo |                                                                                                                                                                                   |
| HBsAg        | Negativo |                                                                                                                                                                                   |
| anti-HBc     | Negativo |                                                                                                                                                                                   |
| anti-HBs     | Negativo |                                                                                                                                                                                   |

VHB: virus hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; antiHBc: anticuerpo del núcleo del virus de la hepatitis B; anti-HBs: anticuerpo de superficie del virus de la hepatitis B.

aconseja, con evidencia firme, no incluir la serología de la hepatitis A de forma rutinaria en el cribado.

Una vez conocido el estado de inmunización, se podría valorar en los pacientes HBsAg/Anti HBc negativos la conveniencia de administrar la primera dosis (o dosis de refuerzo si fuese necesario) antes del inicio del tratamiento biológico. El resto de dosis pueden ser administradas con seguridad, incluso bajo un tratamiento con anti-TNF $\alpha$  en curso<sup>156,157</sup>. Los pacientes con antiHBc positivo y HBsAg positivo deben considerarse como portadores de una infección activa y deberían ser referidos y evaluados por un hepatólogo antes de iniciar tratamiento biológico.

El grupo más complejo viene definido por aquellos pacientes con anti-HBc positivo y HBsAg negativo. En estos pacientes se debería llevar a cabo una determinación de ADN para el VHB. Si es negativo, podría iniciarse un tratamiento con estas terapias con las consideraciones de seguimiento locales que se acordasen con el referente de Hepatología, siendo preferible iniciar el tratamiento con ustekinumab, inhibidores de la IL-17 o IL-23. Hasta la fecha no se han descrito casos de reactivación de hepatitis B para ixekizumab, brodalumab, guselkumab, tildrakizumab y risankizumab<sup>158</sup>.

Los pacientes con infección activa por el VHB (HBsAg positivo), requieren un control por parte del hepatólogo y tratamiento antivírico antes de iniciar la terapia de la psoriasis con biológicos, metotrexato o ciclosporina.

Una revisión de la literatura muestra un riesgo escaso de reactivación de infección por virus de la hepatitis C (VHC) en pacientes con psoriasis tratados con terapia biológica<sup>159</sup>. Existe experiencia en el tratamiento de la psoriasis con etanercept en pacientes con infección por VHC, e incluso ese fármaco se empleó como adyuvante de interferón y rivabirina, con un mayor porcentaje de pacientes con ausencia de (ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C) y mayor

regresión de la fibrosis hepática en comparación con el grupo placebo. El uso de infliximab es controvertido, por la posibilidad de toxicidad hepática, y la experiencia con certolizumab y golimumab muy limitada. Existe experiencia restringida a casos aislados en relación con ustekinumab con resultados controvertidos, así como unos pocos pacientes tratados con secukinumab sin reactivación de la infección vírica ni empeoramiento del perfil de transaminasas<sup>149</sup>.

En su conjunto, la experiencia acumulada permite sugerir que el tratamiento biológico en pacientes con psoriasis e infección por el VHC puede llevarse a cabo, en coordinación con el hepatólogo y con seguimiento clínico, analítico y virológico. La existencia de tratamiento curativo de la infección por VHC hace probable que esta enfermedad deje de ser prevalente en muchos ámbitos y, por lo tanto, también se minimice el riesgo de interferencia con el tratamiento de la psoriasis en la práctica diaria.

### Infección por VIH

Aunque la experiencia es limitada, existen publicaciones que muestran ausencia de alteración y buen control de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en combinación con fármacos antirretrovirales en pacientes con psoriasis tratados con etanercept, infliximab, adalimumab y ustekinumab. En el registro prospectivo BIOBADADERM no se detectaron signos de reactivación de la infección por VIH en pacientes tratados con terapias biológicas en la práctica clínica real<sup>160</sup>.

Se considera que, aunque la evidencia es escasa, puede realizarse tratamiento concomitante con terapia biológica en pacientes con psoriasis e infección por VIH en coordinación con el infectólogo, combinado con terapia antiviral



**Tabla 10** Principales características de algunas de las vacunas disponibles en España y su recomendación en caso de uso de terapia biológica incluyendo biosimilares y pequeñas moléculas

| Vacuna                             | Clasificación microbiológica                 | Principio activo                                                                      | Recomendación              |
|------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Varicela                           | Microorganismo vivo atenuado<br>Recombinante | Virus varicela atenuados, cepa Oka<br>Glicoproteína E del virus varicela<br>zoster    | Contraindicada<br>Posible  |
| Parotiditis, rubéola,<br>sarampión | Microorganismo vivo atenuado                 | Virus parotiditis atenuados, virus<br>rubéola atenuados, virus sarampión<br>atenuados | Contraindicada             |
| Fiebre amarilla                    | Microorganismo vivo atenuado                 | Virus fiebre amarilla, cepa 17D-2004                                                  | Contraindicada             |
| Fiebre tifoidea                    | Microorganismo vivo atenuado                 | <i>Salmonella typhi</i> atenuados, cepa<br>Ty21a                                      | Contraindicada             |
|                                    | Polisacáridos simples                        | Polisacáridos simples <i>Salmonella<br/>typhi</i> , PSC Vi                            | Posible                    |
| Poliomielitis                      | Microorganismos inactivados                  | Poliovirus inactivados 1,2,3                                                          | Posible                    |
| Gripe                              | Microorganismos fraccionados<br>Subunidades  | Virus (V) gripe fraccionados<br>Ags superficie H y N del v gripal                     | Recomendada<br>Recomendada |
| Gripe A (H1N1)                     | Subunidades                                  | Virus gripe Ags superficie                                                            | Recomendada                |
| <i>Haemofilus influenza B</i>      | Conjugada                                    | PRP-TT                                                                                | Posible                    |
| Hepatitis A                        | Microorganismos inactivados<br>Virosomas     | Virus hepatitis A inactivados<br>Virus hepatitis A inactivados                        | Recomendada<br>Recomendada |
| Hepatitis B                        | Recombinante                                 | HBsAg recombinante                                                                    | Recomendada                |
| Papilomavirus humano               | Recombinante                                 | Proteínas L1 del VPH                                                                  | Posible                    |
| Meningococo C                      | Conjugada                                    | PSC de-O-acetilado MC                                                                 | Posible                    |
| Neumococo                          | Polisacáridos simples<br>Conjugada           | PSC neumococo 23-V<br>Sacáridos neumococo-CRM197                                      | Recomendada<br>Recomendada |
|                                    | Conjugada                                    | Proteína D, PSC neumococos                                                            | Recomendada                |
| Difteria                           | Toxoide                                      | Toxoide diftérico tipo adulto                                                         | Posible                    |
| Tétanos                            | Toxoide                                      | Toxoide tetánico                                                                      | Posible                    |
| Tos ferina                         | Toxoide                                      | Toxoide pertúsico                                                                     | Posible                    |
| COVID                              | ARN<br>Vectores víricos                      | ARNm<br>Material genético                                                             | Recomendada                |

ARN: ácido ribonucleico; ARNm: ácido ribonucleico mensajero; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; MC:; PSC:; PRP-TT:; VPH: virus del papiloma humano.

adecuada y con seguimiento clínico y analítico periódico. No existe experiencia con fármacos anti IL-17 o anti IL-23, aunque no hay evidencia de impacto sobre la enfermedad infecciosa en el caso de otras virasis crónicas.

## Vacunación

En su conjunto, las terapias biológicas actúan a través de una inmunosupresión selectiva que no parece interferir de forma significativa en la producción de anticuerpos, preservando la respuesta humoral de las vacunas<sup>161</sup>. En la [tabla 10](#), se resumen las principales características de las vacunas disponibles y en la [tabla 11](#), las recomendaciones del *Advisory Committee for Immunization Practices*<sup>157</sup>, que podría servir de guía de uso en consulta.

## COVID-19

Se recomienda seguir de forma estricta todas las medidas preventivas y de salud públicas emitidas para la COVID-19. De este modo, se sugiere la realización de una prueba diagnóstica en caso de contacto estrecho con diagnóstico

de COVID-19 positivo aunque el paciente con psoriasis esté asintomático.

Salvo contraindicación, se recomienda la vacuna contra la COVID-19 siempre bajo la supervisión del dermatólogo responsable del paciente, dado que en determinados casos debe (o puede) establecer el mejor momento o pauta de administración de la vacuna en relación con el tratamiento que recibe (resumen a continuación en la [tabla 12](#))<sup>162</sup>.

## Otras enfermedades infecciosas

La leishmaniasis es una enfermedad infecciosa crónica causada por protozoos del género *Leishmania* y transmitida al ser humano por la picadura de flebotomos. En Europa, los países mediterráneos son las zonas más afectadas. La especie infectante de *Leishmania* es muy importante para determinar las manifestaciones clínicas, y la respuesta inmunitaria del huésped para determinar el resultado clínico de la infección. De este modo, se ha notificado la presencia de leishmaniasis asociada al uso de diversos fármacos inmunosupresores.

Se ha descrito una mayor prevalencia de leishmaniasis subclínica en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias que recibían fármacos biológicos que en los

**Tabla 11** Recomendaciones del Advisory Committee for Immunization Practices<sup>157</sup>

| Vacuna                                                                       | Recomendación                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gripe                                                                        | -Vacunación anual                                                                                                                                                                             |
| Parotiditis, rubéola, sarampión                                              | -1 ó 2 dosis, en pacientes nacidos después de 1957 que hayan perdido inmunidad                                                                                                                |
| Varicela                                                                     | -Adultos sin datos de enfermedad previa, deben someterse a test de inmunidad; si no, estarían indicadas dos dosis; si se recibió una dosis con anterioridad, con un recuerdo sería suficiente |
| Herpes zoster                                                                | -1 dosis para adultos mayores de 60 años                                                                                                                                                      |
| Neumococo                                                                    | -1 dosis para adultos mayores de 65 años                                                                                                                                                      |
| Difteria y tétanos                                                           | -Recuerdo cada 10 años y en heridas de alto riesgo                                                                                                                                            |
| Papilomavirus humano                                                         | -Recomendada para mujeres no vacunadas hasta los 26 años y para hombres hasta los 21 años                                                                                                     |
| Hepatitis A, hepatitis B, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B y meningococo | -Según calendario vacunal o situaciones de riesgo individuales                                                                                                                                |

**Tabla 12** Posicionamiento del GPS en relación con las vacunas contra COVID-19<sup>162</sup>

| # | Comentarios/recomendaciones                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | En el momento actual, no existe evidencia alguna de que la administración de las vacunas tenga efectos negativos en el curso de la psoriasis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 2 | Las vacunas disponibles en la actualidad están basadas en tecnologías que no suponen ningún riesgo de activación de la infección                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 3 | Las vacunas disponibles en la actualidad NO SON vacunas de virus vivos atenuados, que son las que están contraindicadas en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 4 | La información disponible refleja que la seguridad a corto plazo es favorable, con efectos secundarios similares a otras vacunas habituales. El efecto secundario más común es el dolor en el lugar de la inyección. Cierta sensación de cansancio o debilidad, fatiga y dolor de cabeza son otros efectos secundarios relativamente comunes, mientras que es infrecuente que aparezca fiebre alta. Estos efectos secundarios generalmente se resuelven en un par de días y responden a paracetamol o a fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 5 | No se recomiendan en personas que han sufrido reacciones alérgicas a sus componentes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 6 | No se espera que la toma de fármacos sistémicos convencionales o biológicos se asocie a ninguna complicación adicional con las vacunas para COVID-19                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 7 | -Metotrexato y ciclosporina A disminuyen la respuesta inmune frente a algunas vacunas, y se puede considerar la suspensión transitoria de estos tratamientos antes y después de la vacunación teniendo en cuenta la semivida de estos fármacos<br>-En su conjunto hay evidencia de que los tratamientos biológicos de la psoriasis pueden reducir la respuesta inmune celular, que no la humoral, frente a la vacuna, sin que se haya demostrado que disminuyan la protección proporcionada por la vacuna COVID.<br>- Los anti-TNF $\alpha$ pueden disminuir la tasa de anticuerpos inducida por algunas vacunas, pero sin efecto significativo sobre la protección conferida<br>-Ustekinumab, secukinumab e ixekizumab no disminuyen la inmunogenicidad de las vacunas y no existen datos sobre los fármacos de más reciente introducción, aunque cabe suponer que se comportarán como los de su clase correspondiente<br>-En cualquier caso, siempre deberá considerarse como opción preferible la vacunación si no pueden llevarse a cabo modificaciones individualizadas del tratamiento |

tratados con otros inmunosupresores<sup>163</sup>. Estos tratamientos pueden provocar manifestaciones atípicas de leishmaniasis con lesiones extendidas a grandes áreas cutáneas y asociadas a una posible afectación de las mucosas. Sería conveniente una anamnesis guiada en zonas endémicas antes de iniciar el tratamiento con terapias biológicas.

La enfermedad de Chagas es cada vez más prevalente en nuestro medio en población procedente de áreas endémicas, probablemente debido a un mejor acceso a la atención sanitaria y a la disponibilidad de tratamientos inmunosupresores más potentes. Es por ello que convendría considerar el cribado en los pacientes de riesgo, antes de iniciar la

inmunosupresión, y de ser necesario un tratamiento precoz con benznidazol y un seguimiento estrecho para prevenir la reactivación clínica<sup>164</sup>.

### Inmunogenicidad

El desarrollo de anticuerpos contra el fármaco (inmunogenicidad) es un fenómeno relativamente frecuente con el uso de las terapias biológicas incluyendo biosimilares. Sin embargo, desde el punto de vista de la seguridad, no se ha demostrado que estén implicados en una mayor toxicidad<sup>165</sup>.

**Tabla 13** Prevalencia de anticuerpos contra el fármaco en estudios de psoriasis

| Estudio                                         | Prevalencia anticuerpos y anticuerpos neutralizantes contra el fármaco                         | Problemas eficacia                          | Problemas seguridad                                  |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Adalimumab</b>                               |                                                                                                |                                             |                                                      |
| Blauvelt 2018 <sup>167</sup>                    | -Semana 0-17: 34%                                                                              | No                                          | No                                                   |
| Papp 2017 <sup>168</sup>                        | -Semana 17-51: 45%                                                                             | No se analiza                               | No se analiza                                        |
| Menter 2008 <sup>169</sup>                      | -Semana 16: 64% (14% neutralizantes)<br>-Semana 20: 60% (11% neutralizantes)<br>-Semana 52: 9% | Sí (reducción de eficacia en algunos casos) | No se analiza                                        |
| <b>Brodalumab</b>                               |                                                                                                |                                             |                                                      |
| Lebwohl 2015 <sup>170</sup>                     | -Semana 52: 2% (0% neutralizantes)                                                             | No                                          | No                                                   |
| <b>Certolizumab pegol</b>                       |                                                                                                |                                             |                                                      |
| Análisis agregado CIMPASI-1, y 2 <sup>171</sup> | -Semana 48 (200 mg): 19%<br>-Semana 48 (400 mg): 8%                                            | Sí (reducción de eficacia en algunos casos) | No se analiza                                        |
| <b>Etanercept</b>                               |                                                                                                |                                             |                                                      |
| Griffiths 2017 <sup>172</sup>                   | -Semana 12: 2% (0% neutralizantes)                                                             | No                                          | No                                                   |
| Gerdes 2018 <sup>173</sup>                      | -Semana 12-30: 0% (0% neutralizantes)                                                          | No mostrada                                 | No                                                   |
| Tyring 2007 <sup>174</sup>                      | -Semana 96: 18% (0% neutralizantes)                                                            | No                                          | No                                                   |
| <b>Guselkumab</b>                               |                                                                                                |                                             |                                                      |
| Zhu 2019 <sup>175</sup>                         | -Semana 100: 9%                                                                                | No                                          | No                                                   |
| Langley 2018 <sup>121</sup>                     | -Semana 60: 9%                                                                                 | No se analiza                               | No se analiza                                        |
| <b>Infliximab</b>                               |                                                                                                |                                             |                                                      |
| Reich 2005 <sup>176</sup>                       | -Semana 46: 22%<br>-Semana 66: 19%                                                             | Sí (reducción de eficacia en algunos casos) | No                                                   |
| <b>Ixekizumab</b>                               |                                                                                                |                                             |                                                      |
| Reich 2018 <sup>177</sup>                       | -Semana 60: 17% (3,5% neutralizantes)                                                          | Sí (reducción de eficacia en algunos casos) | No se analiza                                        |
| Gordon 2016 <sup>119</sup>                      | -Semana 12: 9%                                                                                 | Sí (reducción de eficacia en algunos casos) | No se analiza                                        |
| <b>Risankizumab</b>                             |                                                                                                |                                             |                                                      |
| Ficha técnica <sup>6</sup>                      | -Semana 52: 24%                                                                                | Sí (reducción de eficacia en algunos casos) | Aumento de reacciones locales (leves y transitorias) |
| <b>Secukinumab</b>                              |                                                                                                |                                             |                                                      |
| Reich 2017 <sup>178</sup>                       | -Semana 60: < 0,4%                                                                             | No                                          | No                                                   |
| <b>Tildrakizumab</b>                            |                                                                                                |                                             |                                                      |
| Kimball 2020 <sup>179</sup>                     | -Semana 52/64 (100 mg): 7%<br>-Semana 52/64 (100 mg): 8%                                       | Sí (reducción de eficacia en algunos casos) | No                                                   |
| <b>Ustekinumab</b>                              |                                                                                                |                                             |                                                      |
| Langley 2018 <sup>121</sup>                     | -Semana 60: 15%                                                                                | No se analiza                               | No se analiza                                        |
| Tsai 2011 <sup>180</sup>                        | -Semana 36: 4%                                                                                 | Sí (reducción de eficacia en algunos casos) | No se analiza                                        |
| Griffiths 2010 <sup>181</sup>                   | -Semana 64: 4%                                                                                 | No se analiza                               | No                                                   |
| Leonardi 2008 <sup>182</sup>                    | -Semana 76: 5%                                                                                 | No se analiza                               | No                                                   |
| Papp 2008 <sup>183</sup>                        | -Semana 52: 5%                                                                                 | Sí (reducción de eficacia en algunos casos) | No                                                   |

mg: miligramos.

En algunos casos el desarrollo de anticuerpos contra el fármaco puede producir una disminución en la respuesta terapéutica, ya sea porque los anticuerpos sean neutralizantes (impidan la unión a la diana) o porque formen

inmunocomplejos y aumenten el aclaramiento del fármaco biológico. Los anticuerpos son específicos de fármaco, y presentan reacción cruzada con los correspondientes bio-similares. Aunque están descritos en todos los fármacos

biológicos, en el caso de los anti-TNF $\alpha$  pueden tener un impacto negativo en su eficacia. La repercusión clínica de los anticuerpos contra ustekinumab, inhibidores de la IL-17 y la IL-23 es muy baja o inexistente<sup>166</sup>. En la [tabla 13](#), se resume la prevalencia de anticuerpos contra el fármaco y su efecto en la eficacia y seguridad.

## Cirugía

La evidencia de que exista un riesgo aumentado de infección u otras complicaciones con el uso de terapias biológicas en pacientes con psoriasis moderada-grave sometidos a cirugía es escasa<sup>156</sup>. En casos de cirugía electiva se recomienda hacer una valoración previa de otros factores de riesgo de infecciones (por ejemplo, pacientes diabéticos mal controlados o con uso de corticoides), el tipo de cirugía, y el estado de la psoriasis antes de tomar una decisión, y solo llevar a cabo acciones proactivas – por ejemplo ajuste de los intervalos de administración de la terapia o suspensión transitoria – en los casos de riesgo de infección (prótesis, colecistectomía, cataratas, implantes, etc.). Este ajuste resulta más conveniente en aquellos fármacos con intervalos de administración prolongados.

## Conclusiones finales

El conocimiento acumulado en terapia biológica, tanto procedente de los ensayos clínicos como en práctica clínica real, en el contexto de la exigencia de efectividad, seguridad y de eficiencia, obliga a tener en cuenta las distintas situaciones clínicas evaluadas en esta actualización.

La gestión del riesgo, esencial en el contexto del uso de fármacos inmunomoduladores destinados a un uso a largo plazo, debe ser cambiante y adaptarse al conocimiento disponible y también a la evolución en el mecanismo de acción de la terapia biológica. De este modo, debe encontrarse un equilibrio entre una garantía razonable para los pacientes en tratamiento con el uso y unas indicaciones racionales de monitorización en función de la evidencia disponible.

## Financiación

Este trabajo ha sido financiado en su totalidad a través de recursos propios de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV).

## Conflicto de intereses

José Manuel Carrascosa ha participado como IP/SI y/o recibido honorarios como ponente y/o miembro de comité de expertos o *steering comitee* para Abbvie, Novartis, Janssen, Lilly, Sandoz, Amgen, Almirall, BMS, Boehringer Ingelheim, Biogen, UCB.

Laura Salgado-Boquete ha participado como IP/SI y/o recibido honorarios como ponente y/o miembro de comité de expertos o asesor científico para Abbvie, Celgene, Leo Pharma, Novartis, Janssen, Lilly, Sandoz, Amgen, Almirall, UCB, Pfizer y MSD.

Lluís Puig ha participado como IP/SI y/o recibido honorarios como ponente y/o miembro de comité de expertos

o asesor científico para Abbvie, Almirall, Amgen, Baxalta, Biogen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Gebro, Janssen, JS BIOCAD, Leo-Pharma, Lilly, Merck-Serono, MSD, Mylan, Novartis, Pfizer, Regeneron, Roche, Sandoz, Samsung-Bioepis, Sanofi y UCB.

Elena del Alcázar ha participado como IP/SI y/o recibido honorarios como ponente para Abbvie, Almirall, Amgen, Celgene, Janssen, Leo-Pharma, Lilly, Novartis, Sanofi y UCB.

Isabel Belinchón ha participado como IP/SI y/o recibido honorarios como ponente y/o miembro de comité de expertos o asesor científico para Abbvie, Almirall, Amgen, BMS, Celgene, Janssen, Lilly, Leo-Pharma, Novartis, UCB.

Pablo de la Cueva ha participado como investigador y/o asesor y/o ponente con los siguientes laboratorios farmacéuticos: Abbvie, Almirall, Amgen, Astellas, Biogen, BMS, Boehringer, Celgene, Gebro, Janssen, LEO Pharma, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sandoz, Sanofi y UCB.

David Moreno ha sido investigador principal y co-investigador en ensayos clínicos promovidos por las compañías Lilly, Novartis, Amgen, Almirall, Boehringer y Leo-Pharma.

Juan José Andrés Lencina ha participado como IP/SI y/o recibido honorarios como ponente y/o miembro de comité de expertos o asesor científico para Abbvie, Leo Pharma, Novartis, Janssen y UCB.

## Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a los miembros del GPS por sus contribuciones al documento: M<sup>ª</sup> Teresa Abalde Pintos, Ignacio Alonso García, María Luisa Alonso Pacheco, Alsina Gibert Mercé, Gloria Aparicio Español, Mariano Ara Martín, Susana Armesto Alonso, Antoni Azón Masoliver, Ferrán Balleca López, Ofelia Baniandres Rodríguez, Didac Barco Nebreda, Alvaro Barranquero Fernández, Ana Batalla Cebey, Isabel Bielsa Marsol, Xavier Bordas Orpinell, Leopoldo Borrego Hernando, Rafael Botella Estrada, Jesús María Careaga Alzaga, Rafael Carmena Ramón, Gregorio Carretero Hernández, Ana María Carrizosa Esquivel, Jose Manuel Casanova Seuma, Alberto Conde Taboada, Marisol Contreras Stelys, Pablo Coto Segura, Esteban Daudén Tello, Carlos De La Torre Fraga, Rubén Del Río Gil, Aleisandre Docampo Simón, Noemí Eiris Salvado, Juan Escalas Taberner, Esther Eusebio Murillo, Jose Manuel Fernandez Armenteros, Emilia Fernandez López, M<sup>ª</sup> Luisa Fernández Díaz, Almudena Fernández Orland, Carlos Ferrándiz Foraster, Marta Ferrán Farrés, Lara Ferrándiz Pulido, Eduardo Fonseca Capdevila, Manuel Galán Gutiérrez, Francisco Javier Garcia Latasa De Aranibar, Ptableilar Garcia Muret, Vicente Garcia-patos Briones, Marta García Bustínduy, Ignacio García Doval, Rosa García Felipe, Alicia L. González Quesada, Beatriz González Sixto, Alfonso González Morán, Teresa Gárate Ayastui, Francisco José Gómez García, Jose Manuel Hernanz Hermosa, M<sup>ª</sup> Isabel Hernández García, Pedro Herranz Pinto, Enrique Herrera Ceballos, Marta Herrera Sánchez, Rafael Jesús Jiménez Puya, Enrique Jorquera Barquero, Rosario De Fátima Lafuente Urrez, Salvador V.Laguada Porter, Mónica Larrea García, M<sup>ª</sup> Del Mar Llamas Velasco, Anna López Ferrer, Jesús Luelmo Aguilar, Pablo Lázaro Ochaíta, Jose Luis López Estebananz, María Marcellán Fernández, Amparo Marquina Vila, Eugenio Marrón Moya Servando, Trinidad Martin González,

Antonio Martorell Calatayud, Francisco Javier Mataix Díaz, Almudena Mateu Puchades, Carolina Medina Gil, M<sup>a</sup> Victoria Mendiola Fernández, Miren Josune Michelena Eceiza, Jordi Mollet Sánchez, José Carlos Moreno Giménez, Carlos Muñoz Santos, Antoni Nadal Nadal, Belén Navajas Pinedo, Jaime Notario Rosa, Francisco Peral Rubio, Narciso Perez Oliva, Celia Posada García, Josep A. Pujol Montcusi, Conrado Pujol Marco, Silvia Pérez Barrio, Amparo Pérez Ferriols, Beatriz Pérez Suárez, Trinidad Repiso Montero, Miquel Ribera Pibernat, Raquel Rivera Díaz, Vicente Rocamora Durán, Jesús Rodero Garrido, Sabela Rodríguez Blanco, M<sup>a</sup> del Carmen Rodríguez Cerdeira, Lourdes Rodríguez Fernández – Freire, Manuel Ángel Rodríguez Prieto, Jorge Romani De Gabriel, Alberto Romero Maté, Mónica Roncero Riesco, Cristina Rubio Flores, José Carlos Ruiz Carrascosa, Diana Patricia Ruiz Genao, Ricardo Ruiz Villaverde, Montserrat Salleras Redonet, Jorge Santos-Juanes Jiménez, María José Seoane Pose, Patricia Serrano Grau, Estrella Simal Gil, Caridad Soria Martínez, José Luis Sánchez Carazo, Manuel Sánchez Regaña, M<sup>a</sup> Dolores Sánchez-Aguilar Rojas, Rosa Taberner Ferrer, Lucía Tomás Aragonés, Francisco Valverde Blanco, Ricardo Valverde Garrido, Francisco Vanaclocha Sebastián, Manel Velasco Pastor, Diana Velázquez Tarjuelo, Asunción Vicente Villa, David Vidal Sarró, Jaime Vilar Alejo, Eva Vilarrasa Rull, Marta Vilavella Riu, Rosario Vives Nadal, Hugo Alberto Vázquez Veiga, Juan Ignacio Yanguas Bayona, Ander Zulaica Garate y a Estibaliz Loza (INMUSC) por el apoyo como documentalista en el proyecto.

## Bibliografía

- Dauden E, Blasco AJ, Bonanad C, Botella R, Carrascosa JM, González-Parra E, et al. Position statement for the management of comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:2058–73.
- Belinchon I, Velasco M, Ara-Martin M, Armesto Alonso S, Baniandres Rodríguez O, Ferrandiz Pulido L, et al. Management of Psoriasis During Preconception, Pregnancy, Postpartum, and Breastfeeding: A Consensus Statement. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021;112:225–41.
- Dauden E, Puig L, Ferrandiz C, Sanchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM, Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30 Suppl 2:1–18.
- Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Dauden E, Ferrandiz C, Hernanz JM, et al. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis. Spanish psoriasis group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:277–86.
- Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchon I, et al. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:694–709.
- European Medicines Agency. Skyrizi 2021 [Consultado 1 Feb 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/skyrizi-0>.
- Carrascosa JM, Puig L, Belinchón Romero I, Salgado-Boquete L, del Alcázar E, Andrés Lencina JJ, et al. Actualización práctica de las recomendaciones del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (GPS) para el tratamiento de la psoriasis con terapia biológica. Part 1. «Conceptos y manejo general de la psoriasis con terapia biológica». *Actas Dermosifiliogr.* 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2021.10.003>.
- Sandhu VK, Ighani A, Fleming P, Lynde CW. Biologic Treatment in Elderly Patients With Psoriasis: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2020;24:174–86.
- Munera-Campos M, Vilar-Alejo J, Rivera R, Carrascosa JM, Dauden E, Herrera-Acosta E, et al. The risk of hepatic adverse events of systemic medications for psoriasis: a prospective cohort study using the BIOBADADERM registry. *J Dermatolog Treat.* 2021:1–28.
- Carretero G, Ferrandiz C, Dauden E, Vanaclocha Sebastián F, Gómez-García FJ, Herrera-Ceballos E, et al. Risk of adverse events in psoriasis patients receiving classic systemic drugs and biologics in a 5-year observational study of clinical practice: 2008-2013 results of the Biobadaderm registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:156–63.
- Chiricozzi A, Pavlidis A, Dattola A, Bianchi L, Chimenti MS, Fida M, et al. Efficacy and safety of infliximab in psoriatic patients over the age of 65. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:1459–62.
- Militello G, Xia A, Stevens SR, Van Voorhees AS. Etanercept for the treatment of psoriasis in the elderly. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:517–9.
- Chiricozzi A, Zangrilli A, Bavetta M, Bianchi L, Chimenti S, Saraceno R. Real-life 9-year experience with adalimumab in psoriasis and psoriatic arthritis: results of a single-centre, retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:304–11.
- Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, Gu Y, Goldblum OM. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:448–56.
- Esposito M, Giunta A, Mazzotta A, Zangrilli A, Babino G, Bavetta M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous anti-tumor necrosis factor-alpha agents, etanercept and adalimumab, in elderly patients affected by psoriasis and psoriatic arthritis: an observational long-term study. *Dermatology.* 2012;225:312–9.
- Körber A, Papavassilis C, Bhosekar V, Reinhardt M. Efficacy and Safety of Secukinumab in Elderly Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Pooled Analysis of Phase III Studies. *Drugs aging.* 2018;35:135–44.
- Megna M, Napolitano M, Balato N, Monfrecola G, Villani A, Ayala F, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in a group of 22 elderly patients with psoriasis over a 2-year period. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41:564–6.
- Hayashi M, Umezawa Y, Fukuchi O, Ito T, Saeki H, Nakagawa H. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in elderly patients with psoriasis. *J Dermatol.* 2014;41:974–80.
- Lebwohl M, Menter A, Yamauchi P, Wu JJ, Lin T, Jacobson A. Brodalumab in patients with psoriasis ages <65 and 65 years: 120-week findings from two phase 3 studies. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:AB176.
- Momose M, Asahina A, Hayashi M, Yanaba K, Umezawa Y, Nakagawa H. Biologic treatments for elderly patients with psoriasis. *J Dermatol.* 2017;44:1020–3.
- van de Kerkhof PC, Daudén E, Pau-Charles I, López AS, Langley R. 13632 Long-term safety of tildrakizumab in patients 65 years of age or older with moderate to severe psoriasis: Pooled analysis through 3 years (148 weeks) from reSURFACE 1 and reSURFACE 2 phase 3 trials. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83:AB120.
- Strober B, Menter A, Leonardi C, Gordon K, Lambert J, Puig L, et al. Efficacy of risankizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis by baseline demographics, disease characteristics and prior biologic therapy: an integrated

- analysis of the phase III UltIMMa-1 and UltIMMa-2 studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:2830–8.
23. Foley P, Strober B, Valdecantos WC, Photowala H, Zhan T, Menter A. Durable efficacy of risankizumab compared with ustekinumab across subgroups of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Integrated analysis of two phase 3 trials. *J J Am Acad Dermatol.* 2019;81:AB49.
  24. Ricceri F, Bardazzi F, Chiricozzi A, Dapavo P, Ferrara F, Mugheddu C, et al. Elderly psoriatic patients under biological therapies: an Italian experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;33:143–6.
  25. Garber C, Plotnikova N, Au SC, Sorensen EP, Gottlieb A. Biologic and Conventional Systemic Therapies Show Similar Safety and Efficacy in Elderly and Adult Patients With Moderate to Severe Psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2015;14:846–52.
  26. Piaserico S, Conti A, Lo Console F, De Simone C, Prestinari F, Mazzotta A, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for psoriasis in elderly patients. *Acta Derm Venereol.* 2014;94:293–7.
  27. Medina C, Carretero G, Ferrandiz C, Dauden E, Vanaclocha F, Gómez-García FJ, et al. Safety of classic and biologic systemic therapies for the treatment of psoriasis in elderly: an observational study from national BIOBADADERM registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:858–64.
  28. García-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.
  29. Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, Rice KC, Trivedi M, Iles J, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:280–7.
  30. Papp K, Thaçi D, Marcoux D, Weibel L, Philipp S, Ghislain PD, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet (London, England).* 2017;390(10089):40–9.
  31. Landells I, Marano C, Hsu MC, Li S, Zhu Y, Eichenfield LF, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:594–603.
  32. Paller AS, Seyger MMB, Alejandro Magariños G, Bagel J, Pinter A, Cather J, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA - PEDS). *Br J Dermatol.* 2020;183:231–41.
  33. Bodemer C, Kaszuba A, Kingo K, Tsianakas A, Morita A, Rivas E, et al. Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a Phase 3 double-blind randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:938–47.
  34. Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, Antunes H, Basto AS. Anti-TNF-alpha therapy in childhood pustular psoriasis. *Dermatology.* 2006;213:350–2.
  35. Skrabl-Baumgartner A, Weger W, Salmhofer W, Jahnel J. Childhood generalized pustular psoriasis: longtime remission with combined infliximab and methotrexate treatment. *Pediatr Dermatol.* 2015;32:e13–4.
  36. Menter MA, Cush JM. Successful treatment of pediatric psoriasis with infliximab. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:87–8.
  37. Kim SR, Kibbi N, Craiglow BG. Guselkumab for the treatment of severe refractory psoriasis in a pediatric patient. *JAAD Case Rep.* 2019;5:552–4.
  38. Brown SM, Aljefri K, Waas R, Hampton P. Systemic medications used in treatment of common dermatological conditions: safety profile with respect to pregnancy, breast feeding and content in seminal fluid. *J Dermatolog Treat.* 2018;30:1–17.
  39. Garty BZ, Ludomirsky A, Danon YL, Peter JB, Douglas SD. Placental transfer of immunoglobulin G subclasses. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1994;1:667–9.
  40. Irani V, Guy AJ, Andrew D, Beeson JG, Ramsland PA, Richards JS. Molecular properties of human IgG subclasses and their implications for designing therapeutic monoclonal antibodies against infectious diseases. *Mol Immunol.* 2015;67 2 Pt A:171–82.
  41. Klenke E, Osaba L, Nagore D, Rath T, Neurath MF, Atreya R. Drug Levels in the Maternal Serum, Cord Blood and Breast Milk of a Ustekinumab-Treated Patient with Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2019;13:267–9.
  42. Owczarek W, Walecka I, Lesiak A, Czajkowski R, Reich A, Zerdá I, et al. The use of biological drugs in psoriasis patients prior to pregnancy, during pregnancy and lactation: a review of current clinical guidelines. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020;37:821–30.
  43. Esteve-Solé A, Deyà-Martínez À, Teixidó I, Ricart E, Gompertz M, Torradeflot M, et al. Immunological Changes in Blood of Newborns Exposed to Anti-TNF- $\alpha$  during Pregnancy. *Front Immunol.* 2017;8:1123.
  44. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1793–4.
  45. Berthelsen BG, Fjeldsoe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:2225–7.
  46. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo R-M, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:228–33.
  47. Porter C, Armstrong-Fisher S, Kopotsha T, Smith B, Baker T, Kevorkian L, et al. Certolizumab pegol does not bind the neonatal Fc receptor (FcRn): Consequences for FcRn-mediated in vitro transcytosis and ex vivo human placental transfer. *J Reprod Immunol.* 2016;116:7–12.
  48. Clowse M, Fischer-Betz R, Nelson-Piercy C, Scheuerle A, Kumke T, Lauwerys B, et al. POS0022 Pharmacovigilance Pregnancy Data In A Large Population Of Patients With Chronic Inflammatory Disease Exposed To Certolizumab Pegol: Pregnancy Outcomes And Confounders. *Ann Rheum Dis.* 2021;80 Suppl 1:213.
  49. Marchioni RM, Lichtenstein GR. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review. *World J Gastroenterol.* 2013;19:2591–602.
  50. Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P, Solau-Gervais E, Liote F, Goeb V, et al. Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine.* 2009;76:28–34.
  51. Clowse ME, Wolf DC, Forger F, Cush JJ, Golembesky A, Shaughnessy L, et al. Pregnancy Outcomes in Subjects Exposed to Certolizumab Pegol. *J Rheumatol.* 2015;42:2270–8.
  52. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:1399–407.
  53. Warren RB, Reich K, Langley RG, Strober B, Gladman D, Deodhar A, et al. Secukinumab in pregnancy: outcomes in psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis from the global safety database. *Br J Dermatol.* 2018;179:1205–7.
  54. Cortes X, Borrás-Blasco J, Antequera B, Fernández-Martínez S, Castera E, Martín S, et al. Ustekinumab therapy for Crohn's

- disease during pregnancy: a case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42:234–6.
55. Rocha K, Piccinin MC, Kalache LF, Reichert-Faria A, Silva de Castro CC. Pregnancy during Ustekinumab Treatment for Severe Psoriasis. *Dermatology.* 2015;231:103–4.
  56. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:795–810.
  57. Santostefano M, Herzyk D, Montgomery D, Wolf J. Nonclinical safety of tildrakizumab, a humanized anti-IL-23p19 monoclonal antibody, in nonhuman primates. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2019;108:104476.
  58. Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, Picard O, Fudim E, Elia-kim R, et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5:555–8.
  59. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol.* 2018;59:86–100.
  60. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS, Kane SV, Dubinsky M, Lewis JD. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology.* 2012;142 Suppl 1:S149.
  61. Egeberg A, Iversen L, Kimball AB, Kelly S, Grace E, Patel H, et al. Pregnancy outcomes in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, or axial spondyloarthritis receiving ixekizumab. *J Dermatolog Treat.* 2021:1–7.
  62. Guselkumab. Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD)2006.
  63. Sanitarios AEdMyP. Ficha técnica.Guselkumab 2017.
  64. Sanitarios AEdMyP. Ficha técnica.Adalimumab 2008.
  65. Ostensen M, Eigenmann GO. Etanercept in breast milk. *J Rheumatol.* 2004;31:1017–8.
  66. Clowse ME, Forger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1890–6.
  67. European Medicines Agency. Bimzelx 2021 [Consultado 1 Feb 2022] Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_es.pdf)
  68. European Medicines Agency. Ilumetri 2021 [Consultado 1 Feb 2022] Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_es.pdf)
  69. 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.
  70. Prussick R, Unnebrink K, Valdecantos WC. Efficacy of Adalimumab Compared With Methotrexate or Placebo Stratified by Baseline BMI in a Randomized Placebo-Controlled Trial in Patients With Psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2015;14:864–8.
  71. Iannone F, Lopalco G, Rigante D, Orlando I, Cantarini L, Lapadula G. Impact of obesity on the clinical outcome of rheumatologic patients in biotherapy. *Autoimmun Rev.* 2016;15:447–50.
  72. Gordon KB, Blauvelt A, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. *Br J Dermatol.* 2018;178:132–9.
  73. Poulin Y, Ramon M, Rosoph L, Weisman J, Mendelsohn AM, Parno J, et al. Efficacy of tildrakizumab by patient demographic and disease characteristics across a phase 2 b and 2 phase 3 trials in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:1500–9.
  74. Zhu Y, Hu C, Lu M, Liao S, Marini JC, Yohrling J, et al. Population pharmacokinetic modeling of ustekinumab, a human monoclonal antibody targeting IL-12/23p40, in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Clin Pharmacol.* 2009;49:162–75.
  75. Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, Abe M, Baker DR, Konno P, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol.* 2013;168:412–21.
  76. Reich K, Puig L, Mallbris L, Zhang L, Osuntokun O, Leonardi C. The effect of bodyweight on the efficacy and safety of ixekizumab: results from an integrated database of three randomised, controlled Phase 3 studies of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1196–207.
  77. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:1–12.
  78. Torre Alonso JC, Díaz del Campo Fontecha P, Almodóvar R, Cañete JD, Montilla Morales C, Moreno M, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento y uso de terapias sistémicas biológicas y no biológicas en artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2018;14:254–68.
  79. Torres T, Barcelos A, Filipe P, Fonseca JE. A Systematic Review With Network Meta-Analysis of the Available Biologic Therapies for Psoriatic Disease Domains. *Front Med (Lausanne).* 2021;7:618163.
  80. Belinchón I, Salgado-Boquete L, López-Ferrer A, Ferran M, Coto-Segura P, Rivera R, et al. El papel del dermatólogo en el diagnóstico precoz de la artritis psoriásica: recomendaciones de un grupo de expertos. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111:835–46.
  81. Egeberg A, Mallbris L, Warren RB, Bachelez H, Gislason GH, Hansen PR, et al. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *Br J Dermatol.* 2016;175:487–92.
  82. Whitlock SM, Enos CW, Armstrong AW, Gottlieb A, Langley RG, Lebwohl M, et al. Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:383–94.
  83. Grossberg LB. A Case Report of Successful Treatment of Crohn's Disease and Psoriasis With Guselkumab. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:e84–90.
  84. Targan SR, Feagan B, Vermeire S, Panaccione R, Melmed GY, Landers C, et al. A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Phase 2 Study of Brodalumab in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1599–607.
  85. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut.* 2012;61:1693–700.
  86. Armstrong A, Paul C, Puig L, Boehncke WH, Freeman M, Torii H, et al. Safety of Ixekizumab Treatment for up to 5 Years in Adult Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from Greater Than 17,000 Patient-Years of Exposure. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019;10:133–50.
  87. Koo J, Marangell LB, Nakamura M, Armstrong A, Jeon C, Bhutani T, et al. Depression and suicidality in psoriasis: review of

- the literature including the cytokine theory of depression. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1999–2009.
88. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016;175:273–86.
  89. European Medicines Agency. Kyntheum2020 22 Jun 2021 [Consultado 1 Feb 2022] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kyntheum>
  90. Chisholm A, Nelson PA, Pearce CJ, Littlewood AJ, Kane K, Henry AL, et al. Motivational interviewing-based training enhances clinicians' skills and knowledge in psoriasis: findings from the Pso Well® study. *Br J Dermatol.* 2017;176:677–86.
  91. Chiesa Fuxench ZC, Shin DB, Ogdie Beatty A, Gelfand JM. The Risk of Cancer in Patients With Psoriasis: A Population-Based Cohort Study in the Health Improvement Network. *JAMA Dermatol.* 2016;152:282–90.
  92. Micic D, Komaki Y, Alavanja A, Rubin DT, Sakuraba A. Risk of Cancer Recurrence Among Individuals Exposed to Antitumor Necrosis Factor Therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53:e1–11.
  93. Shelton E, Laharie D, Scott FI, Mamtani R, Lewis JD, Colombel JF, et al. Cancer Recurrence Following Immune-Suppressive Therapies in Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2016;151:97–109.
  94. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:517–24.
  95. Peleva E, Exton LS, Kelley K, Kleyn CE, Mason KJ, Smith CH. Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2017;178:103–13.
  96. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:1035–50.
  97. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2019;58:e3–42.
  98. Stanley TL, Zanni MV, Johnsen S, Rasheed S, Makimura H, Lee H, et al. TNF-alpha antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E146–50.
  99. Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA.* 2011;305:2525–31.
  100. Martinez-Abundis E, Reynoso-von Drateln C, Hernandez-Salazar E, Gonzalez-Ortiz M. Effect of etanercept on insulin secretion and insulin sensitivity in a randomized trial with psoriatic patients at risk for developing type 2 diabetes mellitus. *Arch Dermatol Res.* 2007;299:461–5.
  101. Kofoed K, Clemmensen A, Mikkelsen UR, Simonsen L, Andersen O, Gniadecki R. Effects of anti-tumor necrosis factor therapy on body composition and insulin sensitivity in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148:1089–91.
  102. Gerdes S, Pinter A, Papavassilis C, Reinhardt M. Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;34:533–41.
  103. Pinter A, Gerdes S, Papavassilis C, Reinhardt M. Characterization of responder groups to secukinumab treatment in moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2019;31:769–75.
  104. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:274–85.
  105. Carrascosa JM, Bonanad C, Dauden E, Botella R, Olveira-Martín A. Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:506–14.
  106. Tang Y, Bian Z, Zhao L, Liu Y, Liang S, Wang Q, et al. Interleukin-17 exacerbates hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Immunol.* 2011;166:281–90.
  107. Rau M, Schilling AK, Meertens J, Hering I, Weiss J, Jurowich C, et al. Progression from Nonalcoholic Fatty Liver to Nonalcoholic Steatohepatitis Is Marked by a Higher Frequency of Th17 Cells in the Liver and an Increased Th17/Resting Regulatory T Cell Ratio in Peripheral Blood and in the Liver. *J Immunol.* 2016;196:97–105.
  108. Herrero-Cervera A, Vinué Á, Burks DJ, González-Navarro H. Genetic inactivation of the LIGHT (TNFSF14) cytokine in mice restores glucose homeostasis and diminishes hepatic steatosis. *Diabetologia.* 2019;62:2143–57.
  109. Branisteanu DE, Nicolescu AC, Branisteanu DC, Branisteanu CI, Dragoi AC, Bogdanici CM, et al. Cardiovascular comorbidities in psoriasis (Review). *Exp Ther Med.* 2022;23:152.
  110. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT, Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation.* 2003;107:3133–40.
  111. Champs B, Degboé Y, Barnetche T, Cantagrel A, Ruysse-Witrand A, Constantin A. Short-term risk of major adverse cardiovascular events or congestive heart failure in patients with psoriatic arthritis or psoriasis initiating a biological therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *RMD Open.* 2019;5:e000763.
  112. Gonzalez-Parra E, Dauden E, Carrascosa JM, Olveira A, Botella R, Bonanad C, et al. Kidney Disease and Psoriasis. A New Comorbidity? *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:823–9.
  113. Svedbom A, Dalen J, Mamolo C, Cappelleri JC, Mallbris L, Petersson IF, et al. Increased cause-specific mortality in patients with mild and severe psoriasis: a population-based Swedish register study. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:809–15.
  114. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol.* 2010;163:586–92.
  115. Grandinetti V, Baraldi O, Comai G, Corradetti V, Aiello V, Bini C, et al. Renal dysfunction in psoriatic patients. *G Ital Nefrol.* 2020;37, 2020-vol1.
  116. Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A, Kim L, Fidelus-Gort R, Kasper LH, et al. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol.* 2008;7:796–804.
  117. Havrdova E, Belova A, Goloborodko A, Tisserant A, Wright A, Wallstroem E, et al. Activity of secukinumab, an anti-IL-17A antibody, on brain lesions in RRMS: results from a randomized, proof-of-concept study. *J Neurol.* 2016;263:1287–95.
  118. Mahil SK, Andrews TC, Brierley C, Barker JN, Smith CH. Demyelination during tumour necrosis factor antagonist therapy for psoriasis: a case report and review of the literature. *J Dermatolog Treat.* 2013;24:38–49.
  119. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2016;375:345–56.



120. Hsu S, Green LJ, Lebwohl MG, Wu JJ, Blauvelt A, Jacobson AA. Comparable efficacy and safety of brodalumab in obese and nonobese patients with psoriasis: analysis of two randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2020;182:880–8.
121. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *T Br J Dermatol.* 2018;178:114–23.
122. Ostor A, Van den Bosch F, Papp K, Asnal C, Blanco R, Aelion J, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:351–8.
123. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Merola JF, Schett G, Scher JU, Warren RB, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis: results from a 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging phase 2 b trial. *Lancet (London, England).* 2020;395(10222):427–40.
124. Mease PJ, Chohan S, Fructuoso FJG, Luggen ME, Rahman P, Raychaudhuri SP, et al. Efficacy and safety of tildrakizumab in patients with active psoriatic arthritis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, 52-week phase IIb study. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:1147–57.
125. European Medicines Agency. Cosentyx 2021 [Consultado 1 Feb 2022] Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_es.pdf)
126. Ruysen-Witrand A, Perry R, Watkins C, Braileanu G, Kumar G, Kiri S, et al. Efficacy and safety of biologics in psoriatic arthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. *RMD Open.* 2020;6:e001117.
127. Mease PJ, McInnes IB, Tam LS, Eaton K, Peterson S, Schubert A, et al. Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:2109–21.
128. Marzo-Ortega H, Packham J, Pujades-Rodriguez M. 'Too much of a good thing': can network meta-analysis guide treatment decision-making in psoriatic arthritis? *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:3042–4.
129. Mourad A, Gniadecki R. Treatment of Dactylitis and Enthesitis in Psoriatic Arthritis with Biologic Agents: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol.* 2020;47:59–65.
130. Simons N, Degboe Y, Barnette T, Cantagrel A, Ruysen-Witrand A, Constantin A. Biological DMARD efficacy in psoriatic arthritis: a systematic literature review and meta-analysis on articular, enthesitis, dactylitis, skin and functional outcomes. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38:508–15.
131. Wu D, Li C, Zhang S, Wong P, Cao Y, Griffith JF, et al. Effect of biologics on radiographic progression of peripheral joint in patients with psoriatic arthritis: meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:3172–80.
132. Galluzzo M, Chiricozzi A, Cinotti E, Brunasso G, Congedo M, Esposito M, et al. Tildrakizumab for treatment of moderate to severe psoriasis: an expert opinion of efficacy, safety, and use in special populations. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;12:1–10.
133. Lebwohl M, Leonardi C, Griffiths CE, Prinz JC, Szapary PO, Yeilding N, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis (Part I of II): results from analyses of general safety parameters from pooled Phase 2 and 3 clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:731–41.
134. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, Lebwohl M, Szapary PO, Wasfi Y, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2013;168:844–54.
135. Thaci D, Piaserico S, Warren RB, Gupta AK, Cantrell W, Draeolos Z, et al. Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who respond at week 28: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2). *Br J Dermatol.* 2021;185:323–34.
136. Griffiths CEM, Papp KA, Song MXX. Maintenance of response through 5 years of continuous guselkumab treatment: results from the phase 3 VOYAGE 1 trial. Annual Coastal Dermatology Symposium; October 15; E-congress. 2020.
137. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csorgo Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:281–317.
138. Schramm C, Schneider A, Marx A, Lohse AW. Adalimumab could suppress the activity of non alcoholic steatohepatitis (NASH). *Z Gastroenterol.* 2008;46:1369–71.
139. Parisi R, Rutter MK, Lunt M, Young HS, Symmons DPM, Griffiths CEM, et al. Psoriasis and the Risk of Major Cardiovascular Events: Cohort Study Using the Clinical Practice Research Data-link. *J Invest Dermatol.* 2015;135:2189–97.
140. Gisondi P, Lora V, Bonauguri C, Russo A, Lippi G, Girolomoni G. Serum chemerin is increased in patients with chronic plaque psoriasis and normalizes following treatment with infliximab. *Br J Dermatol.* 2013;168:749–55.
141. Gelfand JM, Shin DB, Alavi A, Torigian DA, Werner T, Papadopoulos M, et al. A Phase IV, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Study of the Effects of Ustekinumab on Vascular Inflammation in Psoriasis (the VIP-U Trial). *J Invest Dermatol.* 2020;140:85–93.
142. Elnabawi YA, Dey AK, Goyal A, Groenendyk JW, Chung JH, Belur AD, et al. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. *Cardiovasc Res.* 2019;115:721–8.
143. Gonzalez-Cantero A, Ortega-Quijano D, Alvarez-Diaz N, Ballester MA, Jimenez-Gomez N, Jaen P, et al. Impact of Biological Agents on Imaging and Biomarkers of Cardiovascular Disease in Patients with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Invest Dermatol.* 2021;141:2402–11.
144. Choi H, Uceda DE, Dey AK, Abdelrahman KM, Aksentijevich M, Rodante JA, et al. Treatment of Psoriasis With Biologic Therapy Is Associated With Improvement of Coronary Artery Plaque Lipid-Rich Necrotic Core: Results From a Prospective Observational Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13:e011199.
145. Honda Y, Otsuka A, Egawa G, Inoue Y, Kuzuya A, Takahashi R, et al. Multiple neurological abnormalities, including pontine hemorrhage, multiple sclerosis and aseptic meningitis, during anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. *Eur J Dermatol.* 2015;25:487–8.
146. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. *J Rheumatol Suppl.* 2014;91:47–55.
147. Bachelez HGK, Blauvelt A, Wu J, Sivhal R, Photowala H, Valdes J, et al. Short and long term safety of risankizumab in patients with moderate to severe psoriasis: an integrated analysis. In: *Venereology JotEAoDa*, editor. 6 th Congress of the Skin Inflammation and Psoriasis International Network; Paris, France. 2019:37–8.
148. Ahn CS, Dothard EH, Garner ML, Feldman SR, Huang WW. To test or not to test? An updated evidence-based assessment of the value of screening and monitoring tests when using systemic biologic agents to treat psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:420–8.
149. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:43–53.
150. Cho SI, Kang S, Kim YE, Lee JY, Jo SJ. Ustekinumab does not increase tuberculosis risk: Results from a national database in South Korea. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:1243–5.

151. Elewski BE, Baddley JW, Deodhar AA, Magrey M, Rich PA, Soriano ER, et al. Association of Secukinumab Treatment With Tuberculosis Reactivation in Patients With Psoriasis, Psoriatic Arthritis, or Ankylosing Spondylitis. *JAMA Dermatol.* 2021;157:43–51.
152. Fowler E, Ghamrawi RI, Ghiam N, Liao W, Wu JJ. Risk of tuberculosis reactivation during interleukin-17 inhibitor therapy for psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:1449–56.
153. Puig L, Tsai TF, Bhutani T, Uy J, Ramachandran P, Song M, et al. Safety in moderate-to-severe plaque psoriasis patients with latent tuberculosis treated with guselkumab and anti-tuberculosis treatments concomitantly: results from pooled phase 3 VOYAGE 1 & VOYAGE 2 trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:1744–9.
154. Crowley JJ, Warren RB, Cather JC. Safety of selective IL-23p19 inhibitors for the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:1676–84.
155. Al-Janabi A, Warren RB. Update on risankizumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20:1245–51.
156. Plachouri K-M, Georgiou S. Special aspects of biologics treatment in psoriasis: management in pregnancy, lactation, surgery, renal impairment, hepatitis and tuberculosis. *J Dermatolog Treat.* 2018;30:668–73.
157. Wine-Lee L, Keller SC, Wilck MB, Gluckman SJ, Van Voorhees AS. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:1003–13.
158. Akiyama S, Cotter TG, Sakuraba A. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with autoimmune diseases undergoing non-tumor necrosis factor-targeted biologics. *World J Gastroenterol.* 2021;27:2312–24.
159. Snast I, Atzmony L, Braun M, Hodak E, Pavlovsky L. Risk for hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis on biologic therapies: A retrospective cohort study and systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:88–97.
160. Montes-Torres A, Aparicio G, Rivera R, Vilarrasa E, Marcellán M, Notario J, et al. Safety and effectiveness of conventional systemic therapy and biological drugs in patients with moderate to severe psoriasis and HIV infection: a retrospective multicenter study. *J Dermatolog Treat.* 2018;30:461–5.
161. Chiricozzi A, Gisoni P, Bellinato F, Girolomoni G. Immune Response to Vaccination in Patients with Psoriasis Treated with Systemic Therapies. *Vaccines (Basel).* 2020;8:769.
162. Belinchón I, Puig L, Ferrándiz L, de la Cueva P, Carrascosa JM. Recomendaciones del Grupo de Psoriasis de la AEDV sobre el manejo de la consulta de psoriasis durante la pandemia por COVID-19. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111:802–4.
163. Maritati M, Trentini A, Michel G, Bellini T, Almugadam S, Hanau S, et al. Subclinical Leishmania infection in patients with rheumatic diseases under biological drugs. *Infection.* 2018;46:801–9.
164. Salvador F, Sanchez-Montalva A, Valerio L, Serre N, Roure S, Trevino B, et al. Immunosuppression and Chagas disease; experience from a non-endemic country. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:854–60.
165. Boehncke WH, Brembilla NC. Immunogenicity of biologic therapies: causes and consequences. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14:513–23.
166. Tsakok T, Rispens T, Spuls P, Nast A, Smith C, Reich K. Immunogenicity of biologic therapies in psoriasis: Myths, facts and a suggested approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:329–37.
167. Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF Jr, Weinberg JM, Gospodinov D, Schuck E, et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol.* 2018;179:623–31.
168. Papp K, Bachelez H, Costanzo A, Foley P, Gooderham M, Kaur P, et al. Clinical similarity of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab after single transition: long-term results from a randomized controlled, double-blind, 52-week, phase III trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017;177:1562–74.
169. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:106–15.
170. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373:1318–28.
171. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaçi D, Leonardi CL, Poulin Y, Drew J, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:302–14.
172. Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S, Arenberger P, Pulka G, Kingo K, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017;176:928–38.
173. Gerdes S, Thaçi D, Griffiths CEM, Arenberger P, Poetzl J, Wuert G, et al. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:420–7.
174. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, Langley RG, Gottlieb AB, Dunn M, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2007;143:719–26.
175. Zhu Y, Marini JC, Song M, Randazzo B, Shen Y-K, Li S, et al. Immunogenicity of Guselkumab Is Not Clinically Relevant in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2019;139:1830–4.
176. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet (London, England).* 2005;366:1367–74.
177. Reich K, Jackson K, Ball S, Garces S, Kerr L, Chua L, et al. Ixekizumab Pharmacokinetics Anti-Drug Antibodies, and Efficacy through 60 Weeks of Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2018;138:2168–73.
178. Reich K, Blauvelt A, Armstrong A, Langley RG, Fox T, Huang J, et al. Secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, exhibits minimal immunogenicity in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017;176:752–8.
179. Kimball AB, Kerbusch T, Aarle F, Kulkarni P, Li Q, Blauvelt A, et al. Assessment of the effects of immunogenicity on the pharmacokinetics, efficacy and safety of tildrakizumab. *Br J Dermatol.* 2019;182:180–9.
180. Tsai TF, Ho JC, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen YK, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci.* 2011;63:154–63.
181. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med.* 2010;362:118–28.

182. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* (London, England). 2008;371:1665–74.
183. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* (London, England). 2008;371:1675–84.