



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

 **Facultad de Farmacia y
Ciencias de la Alimentación**

TESIS DOCTORAL

Estudio de la eficiencia de los fármacos biológicos de autoadministración para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave en el Hospital La Plana de Vila-real

Roser Sanz Gil

Directoras:

Dra. Francisca Valcuende Caveró

Dra. María Carmen Montesinos Mezquita

Valencia, enero de 2024



Doctorado en Biomedicina y Farmacia

Dña. Francisca Valcuende Caveró, Exjefa de Sección de Dermatología del Hospital Universitario de la Plana de Vila-real, y Dña. María Carmen Montesinos Mezquita, Profesora Titular del Departament de Farmacologia de la Universitat de València,

CERTIFICAN:

Que el trabajo presentado por la Lda. **ROSER SANZ GIL**, titulado *“Estudio de la eficiencia de los fármacos biológicos de autoadministración para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave en el Hospital La Plana de Vila-real”*, para obtener el grado de Doctor, ha sido realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento.

Concluido el trabajo experimental y bibliográfico, autorizamos la presentación de la Tesis, para que sea juzgado por el tribunal correspondiente.

Lo que firmamos en Vila-real a 16 de enero de 2024

Fdo. Francisca Valcuende Caveró

Fdo. María Carmen Montesinos Mezquita

Agradecimientos

A mis tutoras Mari Carmen y Paca por animarme a realizar este proyecto.

A mi pareja, Pedro, por la paciencia y comprensión que ha tenido estos años, por los fines de semana encerrados en casa y por el apoyo moral.

I, en especial, als meus pares, per reforçar-me i donar-me forces per seguir endavant quan les coses es complicaven o el temps no era suficient.

A todos ellos, gracias por creer en mí, y darme el empujoncito que me faltaba.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Epidemiología y carga de la enfermedad	5
1.2. Patogénesis	6
- <i>Características histopatológicas</i>	6
- <i>Etiología</i>	7
○ <i>Factores genéticos</i>	7
○ <i>Factores ambientales</i>	7
- <i>Fisiopatología</i>	8
1.3. Manifestaciones clínicas	12
1.4. Diagnóstico diferencial	15
1.5. Evaluación clínica	15
1.6. Enfermedades asociadas	16
1.7. Tratamiento	17
1.8. Terapia biológica	18
- <i>Biológicos aprobados durante el periodo de estudio</i>	19
- <i>Elección del tratamiento</i>	26
- <i>Forma de administración</i>	27
- <i>Contraindicaciones y precauciones</i>	27
- <i>Consideraciones en poblaciones especiales</i>	28
- <i>Inmunogenicidad</i>	29
- <i>Interacciones</i>	29
- <i>Evaluación de la terapia</i>	30
- <i>Transición entre terapias</i>	31
2. OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	32
3. MATERIAL Y MÉTODOS	33
3.1. Diseño y población de estudio	33
3.2. Obtención y procesamiento de datos	34
3.3. Variables de estudio	34
3.4. Análisis estadístico	36

4. RESULTADOS	38
4.1. Características poblacionales	38
4.2. Efectividad como PASI	40
4.3. Persistencia	47
4.4. Motivos de suspensión	51
4.5. Optimización de pautas	55
4.6. Coste anual	58
4.7. Eficiencia	59
5. DISCUSIÓN	61
5.1. Efectividad como PASI	61
5.2. Persistencia	64
5.3. Motivos de suspensión	66
5.4. Optimización de pautas	67
5.5. Coste anual	68
5.6. Eficiencia	69
6. LIMITACIONES.....	70
7. CONCLUSIONES.....	71
8. RESPONSABILIDADES ÉTICAS	72
9. BIBLIOGRAFÍA.....	73
ANEXOS.....	85
Anexo 1. Resolución de clasificación del estudio por la AEMPS	86
Anexo 2. Certificado de aprobación del CEIM del Hospital Provincial de Castellón	88
Anexo 3. Aprobación del Fichero de Investigación.....	89

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Estructura de la epidermis en la piel sana vs. piel psoriásica subdividida en los estratos que la constituyen (11)	6
Figura 2 Inmunopatogénesis de la psoriasis (11).....	9
Figura 3. Frecuencia de prescripción según biológico	38
Figura 4. Efectividad de los tratamientos biológicos para la psoriasis en el tiempo	42
Figura 5. Efectividad entre los “tratamientos posibles”	43
Figura 6. Respuesta PASI a los tratamientos biológicos en función del tiempo	45
Figura 7. Gráficas de supervivencia Kaplan-Meier en función del sexo y el peso	48
Figura 8. Gráficas de supervivencia Kaplan-Meier si presentan artritis psoriásica o si son <i>naïve</i> para biológicos para la psoriasis	49
Figura 9. Gráficas de supervivencia Kaplan-Meier según fármaco y estratificada por sexo y ser <i>naïve</i> para biológicos para la psoriasis.....	50
Figura 10. Porcentaje de tratamientos suspendidos según motivo de suspensión y el fármaco biológico administrado	53
Figura 11. Porcentaje de tratamientos <i>naïve</i> y no <i>naïve</i> que suspenden su tratamiento con fármacos biológicos para la psoriasis en función de la causa.	53
Figura 12. Porcentaje de tratamientos suspendidos	54
Figura 13. Esquema de ajuste de pautas para optimización de los tratamientos. ADA: adalimumab, ETN: etanercept, UST: ustekinumab, SEC: secukinumab.	57
Figura 14. Coste por año (€) de los tratamientos y su desviación estándar (DE)	59
Figura 15. Relación coste efectividad incremental (ICER) según fármaco.....	60

Tabla 1. Fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave aprobados por la EMA.....	19
Tabla 2. Resumen de las características de los fármacos biológicos de estudio.	20
Tabla 3. Reacciones adversas por clase de sistema orgánico frecuentes ($\geq 1/100$) y muy frecuentes ($\geq 1/10$).	22
Tabla 4. Presentaciones y precios de los fármacos biológicos de autoadministración utilizados en el estudio.....	36
Tabla 5. Características descriptivas de la población de estudio.....	39
Tabla 6. Tratamientos que habían recibido terapia biológica para la psoriasis previamente.	40
Tabla 7. Efectividad de los tratamientos biológicos para la psoriasis en el tiempo.	41
Tabla 8. Efectividad entre los “tratamientos posibles” según fármaco y tiempo transcurrido.	43
Tabla 9. Respuesta según reducción de PASI a los 4 meses, al año y a los 5 años de tratamiento según fármaco.....	44
Tabla 10. Tratamientos efectivos según si han recibido o no terapia biológica anterior.....	46
Tabla 11. Tratamientos efectivos según tipo de terapia biológica anterior recibida.	46
Tabla 12. Tratamientos efectivos según peso.	47
Tabla 13. Valores de persistencia según fármaco.....	51
Tabla 14. Motivos de suspensión del tratamiento según fármaco biológico administrado.....	52
Tabla 15. Tasa de suspensión (%).	54
Tabla 16. Eventos adversos que causaron suspensión y tiempo en el que se produjeron.	55
Tabla 17. Ajustes de pauta según fármaco biológico para optimizar los tratamientos.	56
Tabla 18. Coste de los tratamientos.	58
Tabla 19. Análisis de coste-efectividad tras 1 año de tratamiento.	59

ABREVIATURAS

AC: anticuerpo.

ADA, A: adalimumab.

ANOVA: análisis de la varianza (*ANalysis Of VAriance*).

APs: artritis psoriásica.

BSA: área de superficie corporal (*Body Surface Area*).

c/: cada (x tiempo).

CD: célula dendrítica.

CDp: célula dendrítica plasmocitoide.

CDm: Célula dendrítica mieloide.

CL: célula de Langerhans.

CPA: células presentadoras de antígeno.

DLQI: índice de calidad de vida en dermatología (*Dermatology Life Quality Index*).

DE: desviación estándar.

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado.

EMA: agencia europea del medicamento (*European Medicines Agency*).

ETN, E: etanercept.

FT: ficha técnica.

GI: gastro-intestinal/es.

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

IC: insuficiencia cardíaca.

ICER: relación coste efectividad incremental (*Incremental Cost Effectiveness Ratio*).

INFα: interferón alfa.

IFN-γ: interferón gamma.

IgG1: inmunoglobulina G1.

IgG1κ: inmunoglobulina G1 kappa.

IgG4: inmunoglobulina G4.

IL: interleucina.

IXE, I: ixekizumab.

iv: intravenoso.

IVA: Impuesto sobre el Valor Añadido.

MHC: complejo mayor de histocompatibilidad (*Major Histocompatibility Complex*).

MTX: metotrexato.

NK: célula *Natural Killer*.

NS: diferencias no significativas.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAM: péptidos antimicrobianos.

PASI: índice de gravedad y área de la psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index*).

PASI 50: porcentaje de pacientes que en un tiempo determinado han conseguido una reducción de su PASI inicial de al menos el 50%.

PASI 75: porcentaje de pacientes que en un tiempo determinado han conseguido una reducción de su PASI inicial de al menos el 75%.

PASI 90: porcentaje de pacientes que en un tiempo determinado han conseguido una reducción de su PASI inicial de al menos el 90%.

PASI 100: porcentaje de pacientes que en un tiempo determinado han conseguido una reducción de su PASI inicial de al menos el 100%.

PGA: evaluación global del médico (*Physician's Global Assessment*).

Ps: psoriasis.

PUVA: psoraleno más luz ultravioleta A.

PVP: Precio de Venta al Público.

RLI: reacciones en el lugar de inyección.

SEC, S: secukinumab.

sem: semana.

Tc: linfocito T citotóxico.

Th: linfocito T *helper*.

TNFα: factor de necrosis tumoral alfa.

TRI: tracto respiratorio inferior.

TRS: tracto respiratorio superior.

UST: ustekinumab.

UV: ultravioleta.

UVA: ultravioleta A.

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

VHB: virus de la hepatitis B.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

v/s: veces por semana.

RESUMEN

Antecedentes: Los tratamientos biológicos para la psoriasis consiguen alcanzar aclaramientos elevados, pero suponen un elevado coste para el sistema sanitario. Además, se ha observado variaciones en las pautas de administración respecto de las indicadas en ficha técnica.

Objetivos: Evaluar la persistencia y eficiencia de los fármacos biológicos de autoadministración para la psoriasis en la práctica clínica.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo a 10 años analizando las 255 terapias biológicas autoinyectables para la psoriasis moderada-severa llevadas a cabo en el Hospital La Plana (Vila-real, España). Se determinó la efectividad en términos de PASI y persistencia (a través de gráficas Kaplan-Meier). Se analizaron las causas de interrupción, las modificaciones de pauta y los costes reales, y se calculó la eficiencia de los tratamientos.

Resultados: Al año de tratamiento la mayor tasa de persistencia se obtuvo con ustekinumab (83%). La causa de interrupción más frecuente es la pérdida de efectividad secundaria (17%), y adalimumab presentó la mayor tasa de eventos adversos (30%). No se observaron diferencias entre pacientes pretratados con biológicos y *naive*. Un tercio de las terapias fueron optimizadas (intensificadas o reducidas) de algún modo y a excepción de adalimumab todos presentaron costes/año por encima del coste teórico según ficha técnica. Adalimumab resultó el tratamiento más económico, aunque ustekinumab presentó los mejores resultados de coste por persistencia. A pesar de que secukinumab resultó el más caro, la terapia menos eficiente fue etanercept. Dado que secukinumab se encontraba recientemente aprobado sus resultados todavía son limitados e ixekizumab no pudo valorarse por falta de pacientes.

Conclusiones: Muchos análisis de coste-efectividad se basan en modelos teóricos; nuestro estudio muestra resultados de coste y persistencia reales. Se corrobora la mayor eficiencia de ustekinumab frente al resto de terapias, aunque los resultados de las nuevas terapias anti-IL17 todavía son insuficientes. La optimización de los tratamientos permite persistencias mayores, aunque afecta directamente al coste.

Palabras clave: psoriasis moderada-severa, fármacos biológicos, anti-TNF, anti IL-12/23, anti-IL17, coste-efectividad, adalimumab, etanercept, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab.

ABSTRACT

Background: Biological treatments for psoriasis manage to achieve high clearances, but entail a high cost for the health system. In addition, variations have been observed in the administration guidelines with respect to those indicated in the data sheet.

Objectives: To evaluate the persistence and efficiency of self-administered biologic drugs for psoriasis in clinical practice.

Methods: A 10-year retrospective study was carried out analyzing the 255 self-injectable biological therapies for moderate-severe psoriasis carried out at Hospital La Plana (Vila-real, Spain). Effectiveness was determined as PASI and persistence (using Kaplan-Meier graphs). Discontinuation causes, regimen modifications and real costs were analyzed, and the efficiency of the treatments was calculated.

Results: After one year of treatment, the highest persistence rate was obtained with ustekinumab (83%). The most common cause of discontinuation is secondary loss of effectiveness (17%), and adalimumab had the highest rate of adverse events (30%). No differences were observed between patients pre-treated with biologics and naïve. A third of the therapies were optimized (intensified or reduced) in some way and, except for adalimumab, all presented costs/year above the theoretical cost according to the data sheet. Adalimumab was the most economical treatment, although ustekinumab presented the best results for cost per persistence. Although secukinumab was the most expensive, the least efficient therapy was etanercept. Given secukinumab was recently approved, its results are still limited and ixekizumab could not be evaluated due to a lack of patients.

Conclusions: Many cost-effectiveness analyses are based on theoretical models; our study shows real cost and persistence results. The greater efficiency of ustekinumab compared to other therapies is corroborated, although the results of the new anti-IL17 therapies are still insufficient. The optimization of the treatments allows longer persistence, although it directly affects the cost.

Key words: moderate to severe psoriasis, biological drugs, anti-TNF, anti-IL-12/23, anti-IL17, cost-effectiveness, adalimumab, etanercept, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab.

1. INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria caracterizada por la aparición de lesiones eritematoescamosas, que pueden causar picor y/o dolor, con formas clínicas diferentes y extensión muy variable, que pueden afectar además de la piel a uñas, articulaciones y, menos frecuentemente, a mucosas. Se trata de una enfermedad crónica recidivante, no contagiosa, bastante extendida en todo el mundo y con una elevada carga emocional y social, que actualmente no tiene una causa clara, ni cura conocida.

1.1. Epidemiología y carga de la enfermedad

La psoriasis afecta al menos a 100 millones de personas en todo el mundo (1). Afecta por igual a hombres y mujeres, y puede aparecer a cualquier edad, aunque la incidencia es menor en niños que en adultos. La mayoría debutan antes de los 35 años, y existen dos franjas de edad más habituales: entre 16-30 años y 55-60 años, asociadas a dos diferentes subtipos basados en factores genéticos y características inmunológicas: uno de inicio temprano, antes de los 40 años (supone el 75% de los casos) y otro de inicio tardío, a partir de los 40 años (2). Los pacientes con inicio a edad más temprana suelen tener antecedentes familiares de psoriasis, y el curso de la enfermedad suele ser más inestable, con frecuentes brotes, y con formas más severas y resistentes al tratamiento. Los pacientes que debutan más tarde tienen mayor tendencia a padecer formas de psoriasis más estables y crónicas, que suelen ir acompañadas de afectación de uñas, palmas, plantas y articulaciones (3). Aunque solo se conoce su prevalencia en el 19% de los países del mundo, se ha observado una distribución desigual a través de las regiones geográficas, siendo una de las enfermedades cutáneas inflamatorias más frecuentes en la población caucásica y en regiones con mayor latitud. La prevalencia varía desde un 0-1% en Asia oriental, un 0,6-3,6% en Norteamérica, hasta un 1-5% en Europa occidental, y es superior en países con ingresos elevados y poblaciones más envejecidas (4,5). Los estudios más recientes estiman una prevalencia del 2,69 % entre la población española (6) y un 2,1% en la provincia de Castellón (7). Sin embargo, estas cifras podrían subestimar la verdadera prevalencia de la enfermedad.

Dado su temprano comienzo y su carácter recurrente, se trata de una de las enfermedades crónicas con mayor impacto en los pacientes y la sociedad. Estas lesiones repercuten profundamente en la pérdida de autoestima y calidad de vida del paciente, perjudicando su trabajo y sus relaciones personales, y pueden incluso ocasionar exclusión social. El efecto psicológico es mayor cuanto mayor es el área afectada o si afecta a zonas como el rostro, las palmas, las plantas, o los genitales. Los pacientes con psoriasis tienen mayor predisposición que la población general a padecer depresión (20%) y a manifestar comportamientos suicidas (1,8,9).

1.2. Patogénesis

Se trata de una enfermedad en la que los queratinocitos, durante los brotes, proliferan hasta diez veces más rápido de lo normal y no maduran adecuadamente, ocasionando en la piel numerosas lesiones escamosas e inflamadas, conocidas como placas, que pueden causar picor y/o dolor.

- *Características histopatológicas*

La piel psoriásica muestra cambios histopatológicos característicos en casi todos los tipos de células cutáneas (figura 1). Debido a la proliferación acelerada de los queratinocitos en la epidermis, se produce un engrosamiento tanto de las capas viables (acantosis) como del estrato córneo (hiperqueratosis), mientras que el estrato granuloso prácticamente desaparece. Además, podemos observar la persistencia de núcleos celulares en los queratinocitos del estrato córneo (paraqueratosis), consecuencia de una maduración prematura de los queratinocitos. También se observa una elongación notable de las crestas interpapilares hacia el interior de la dermis, donde la angiogénesis da lugar a vasos sanguíneos dilatados, tortuosos, e hiperpermeables, que llegan a las puntas de estas papilas dérmicas. A su vez, se produce una infiltración de linfocitos T y una afluencia de neutrófilos que puede producir abscesos en la epidermis, conocidos como microabscesos de Munro, característicos de la psoriasis (10).

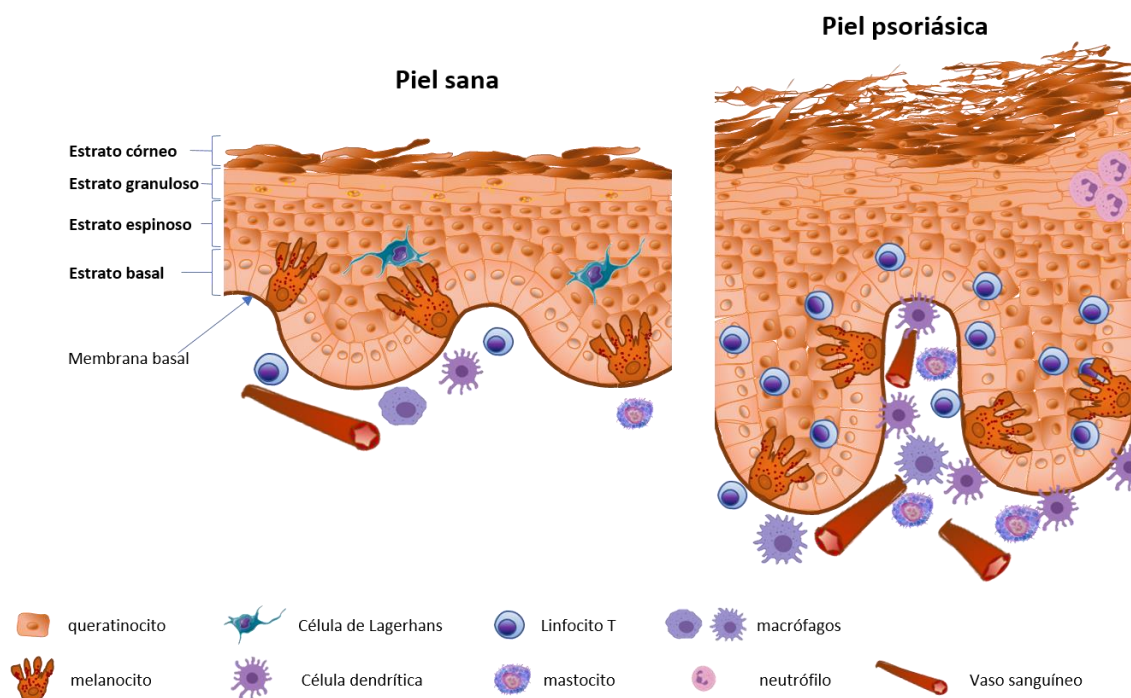


Figura 1. Estructura de la epidermis en la piel sana vs. piel psoriásica subdividida en los estratos que la constituyen. Aparece representadas algunas características y tipos celulares (11).

- ***Etiología***

La etiología de la psoriasis es compleja y, aunque su alta prevalencia y la accesibilidad de la piel a la biopsia han supuesto que sea una patología con unos mecanismos biológicos muy bien estudiados, los mecanismos patogénicos exactos que conducen a la inflamación que produce la enfermedad no están completamente dilucidados. Los estudios genéticos respaldan alteraciones en la activación inmunitaria y en la función de la barrera cutánea, pero la predisposición genética no es suficiente para padecer la enfermedad. La psoriasis es una enfermedad multifactorial causada por la interacción entre múltiples alelos hereditarios y factores de riesgo ambientales (12).

○ **Factores genéticos**

Esta enfermedad tiene un componente genético particularmente alto, con una heredabilidad estimada en más del 60% (12). Los primeros estudios de ligamiento genético identificaron una región de susceptibilidad asociada a psoriasis en el cromosoma 6, a la que se le dio el nombre de PSORS1, debido a la predisposición a la psoriasis. Posteriormente, el antígeno leucocitario humano (HLA)-Cw6 se identificó como el alelo de riesgo de PSORS1 que confiere susceptibilidad a la psoriasis. Este gen puede funcionar en la presentación de antígenos a través del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *Major Histocompatibility Complex*) de clase I, que promueve la activación de linfocitos T hiperactivos característicos de la inflamación psoriásica (13–16). Estudios sucesivos lograron identificar hasta 9 segmentos cromosomales relacionados con la psoriasis (PSORS1-9) (17). A día de hoy, Estudios de Asociación del Genoma Completo (GWAS) han logrado identificar más de 80 *loci* relacionados con un aumento de susceptibilidad a la psoriasis, que explican aproximadamente el 30% de la heredabilidad de la enfermedad (4). La mayoría de los genes que se han identificado están relacionados con la respuesta inmune, incluyendo genes codificantes de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucinas IL-12 y IL-23, receptores de citocinas como el receptor IL-23, o reguladores del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B) (12,18–21).

○ **Factores ambientales**

La manifestación de la psoriasis requiere de una interacción gen-ambiente. Estímulos ambientales como estrés, infecciones (especialmente con estreptococos o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), reacciones alérgicas, o determinados fármacos (como el litio, antiinflamatorios no esteroideos, antipalúdicos, IECAS o los betabloqueantes), actúan como desencadenante o pueden contribuir a la exacerbación de la enfermedad, al romper la homeostasis del sistema inmune de la piel, activando la respuesta inmune innata y generando una cascada de eventos inmunológicos que desencadenan un estado inflamatorio subcutáneo (9,22,23).

Leves traumas físicos, pueden producir el fenómeno Koebner, que consiste en la aparición de nuevas lesiones psoriásicas en piel sana (24).

El consumo de alcohol y tabaco son más prevalentes en pacientes con psoriasis, posiblemente debido a la cronicidad y la carga psico-social de la enfermedad, pero también pueden desencadenarla o agravarla. Incluso la exposición prenatal y durante la infancia al tabaco se asocia a un mayor riesgo de psoriasis. Además, fumar puede reducir la respuesta y la adherencia a los tratamientos. También el abuso prolongado del alcohol, puede conducir a una enfermedad hepática alcohólica, reduciendo las opciones de tratamiento y la capacidad de respuesta a los mismos, lo que puede prolongar las exacerbaciones (2,25).

El aumento de peso o la obesidad son otros factores de riesgo desencadenantes y agravantes de la psoriasis, además de reducir la eficacia de los tratamientos, probablemente por afectar a la farmacocinética y el aclaramiento de los fármacos, aunque también pueden ser consecuencia de la enfermedad. Por el contrario, la pérdida de peso provoca una mejora de las lesiones (1,26,27).

- ***Fisiopatología***

La psoriasis es resultado de una interacción patológica genéticamente programada entre queratinocitos, células inmunitarias residentes e infiltradas, y todas las citocinas proinflamatorias, quimiocinas, y factores de crecimiento producidos por estas células. Esta respuesta inmune aberrante está mediada principalmente por células dendríticas (CD) y linfocitos T. En las placas psoriásicas encontramos infiltrado rico en estos tipos celulares. Estas células actúan con complejos bucles de retroalimentación por células presentadoras de antígenos (CPA), neutrófilos, células NK (*Natural Killer*), células endoteliales vasculares y el sistema nervioso cutáneo. Todas ellas, acompañadas por todos los mediadores que producen, contribuyen a la iniciación y perpetuación de un estado inflamatorio crónico que altera la proliferación, diferenciación, apoptosis, y angiogénesis dérmica, características de la psoriasis. Por todo ello, no se trata únicamente de una afección cutánea, sino que se considera un trastorno inflamatorio sistémico, resultado de una reacción inmune compleja (28).

Los queratinocitos ejercen un papel principal en el desarrollo de psoriasis, actuando a nivel de la respuesta inmune y en la conservación de la función barrera de la piel. Su ciclo celular está sometido a un estricto control desde su formación en la membrana basal, donde progresan formando varias capas celulares que van modificando sus características, hasta la capa más superficial, el estrato córneo, donde pasan a denominarse corneocitos, que ya han perdido su núcleo y se descaman. Cualquier daño en la piel provoca la activación de los queratinocitos, que liberan citoqueratinas, proliferan, migran y sintetizan mediadores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y citocinas para intentar reparar el daño. En condiciones

normales, una vez reparado el daño, los queratinocitos vuelven a su estado basal y continúan su ciclo celular; en cambio, en psoriasis esto no sucede, generando una activación mantenida de los queratinocitos, que proliferan hasta diez veces más rápido de lo normal y no se diferencian adecuadamente, dando lugar a corneocitos que todavía mantienen su núcleo (paraqueratosis) (11). Además, la interacción de los queratinocitos con células inmunitarias produce una amplificación de la respuesta inflamatoria local y provoca la perpetuación de la respuesta inmune local, produciendo un cruce entre el sistema inmune innato y el adaptativo. De modo que el papel de los queratinocitos resulta fundamental tanto en el inicio, desencadenando los primeros eventos patogénicos, como en el mantenimiento de la psoriasis (figura 2).

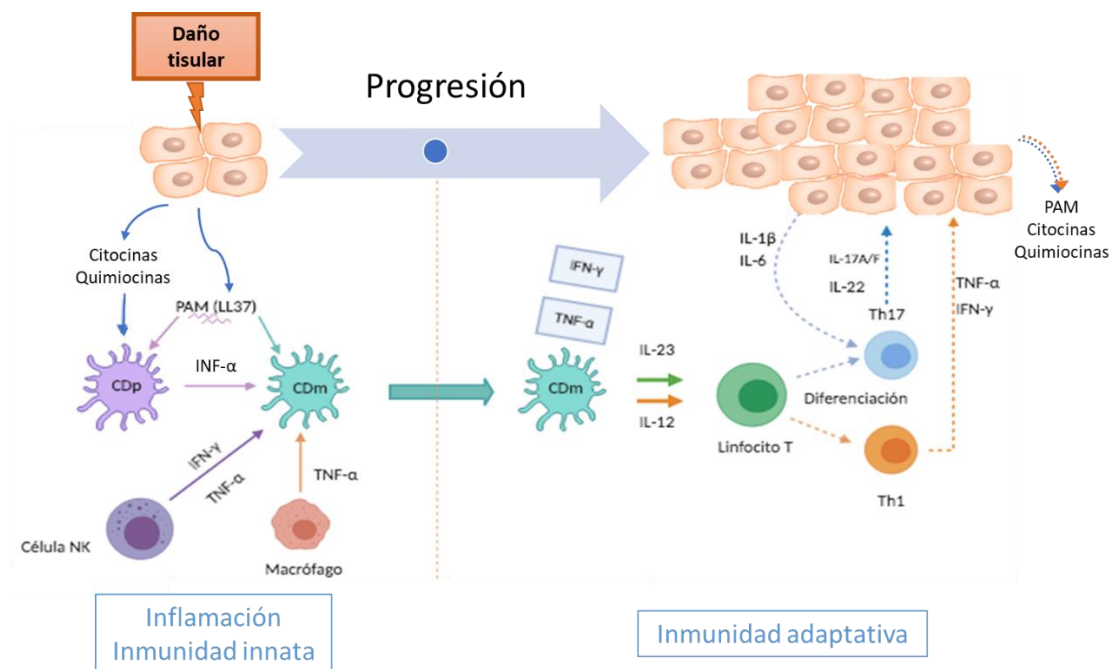


Figura 2 Cascada inflamatoria de la psoriasis (11). CDm: célula dendrítica mieloide; CDp: célula dendrítica plasmocitoide; IFN-γ: interferón gamma; IL: interleucina; NK: Natural Killer; PAM: péptidos anti-microbianos; Th: linfocito T helper; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

Fase inicial

Los queratinocitos intervienen como una especie de célula inmune innata de primera línea sobre la cual actúan los factores desencadenantes de la enfermedad (estrés, traumas, patógenos o fármacos). Estos factores estimulan en los queratinocitos la liberación de péptidos antimicrobianos (PAM), interleucinas IL-1, IL-36 y quimiocinas que inducen el reclutamiento de células de la respuesta inmune innata: CD, neutrófilos, mastocitos y macrófagos. Entre los PAM, la catelicidina LL37 ha sido asociada con el desarrollo de psoriasis por su capacidad de activar células dendríticas plasmocitoides (CDp) dérmicas y células dendríticas mieloides (CDm).

En los estadios iniciales de la enfermedad, la activación de CDp provoca la liberación de grandes cantidades de interferón alfa (IFN α), que junto a los complejos formados por ARN propio y LL37, inducen la maduración de las CDm, que liberan TNF α e interleucina-6 (IL-6). Una vez activadas, las CDm se transforman en células presentadoras de antígenos y empiezan a producir IL-23 e IL-12 que interactúan con las células T *naive*, actuando como puente de unión entre la respuesta innata y la adaptativa.

Tanto IL-12 como IL-23 pertenecen a la misma familia de citocinas y comparten una subunidad común, p40. Estas citocinas también son producidas por queratinocitos y otras CPA activadas, como las células de Langerhans (CL) y macrófagos. Aunque comparables, estas citocinas tienen efectos distintos. IL-12 promueve la diferenciación de linfocitos T a Th1, estimulando en ellas la producción de interferón gamma (IFN γ) y TNF α . También estimula la proliferación y activación de células NK y la generación de linfocitos T citotóxicos (Tc). Por otro lado, IL-23, junto a IL-6, IL-1 β y TNF α , estimula la diferenciación de linfocitos T a células T *helper* 17 (Th17), productoras de IL-17A, IL-17F e IL-22, y también promueven la diferenciación de linfocitos Th22, productores de IL-22 y TNF α .

Tanto el IFN α como IL-12, 22 y 23, modulan la transcripción de genes proinflamatorios a través de la activación de la vía de transducción JAK/STAT. El TNF α actúa a través del factor nuclear κ B, el cual afecta a la proliferación, diferenciación y apoptosis (23).

Fase crónica

En las áreas de las lesiones, la expansión y activación de subpoblaciones de linfocitos T y CD, crea un microambiente rico en citocinas proinflamatorias, principalmente TNF α , IFN γ , IL-17, e IL-22. Estas citocinas mantienen la activación de los queratinocitos, que responden de forma potente liberando más autoantígenos LL37 y mediadores proinflamatorios (IL-1 β , IL-6 y TNF α), promoviendo el reclutamiento de neutrófilos y Th circulantes, amplificando la respuesta inmune local y cronificando la inflamación. Es decir, existe un circuito de retroalimentación positiva entre las células del sistema inmune y las células epiteliales residentes en la psoriasis.

Este ambiente de citocinas actúa sobre los queratinocitos induciendo o inhibiendo la expresión de genes implicados en programas de diferenciación y proliferación de estas células y provocando una mayor resistencia a la apoptosis, lo que conduce al engrosamiento de la epidermis

El IFN γ , también conocido como factor activador de macrófagos, es producido principalmente por linfocitos T, pero también por células NK, y ejerce múltiples efectos biológicos sobre casi todas las células del individuo. Principalmente promueve la fagocitosis, el procesamiento de antígenos y la expresión de moléculas MHC clase II en células presentadoras de antígenos. Tras la activación de los macrófagos, aumenta su actividad citolítica e induce la síntesis de TNF α . También potencia la actividad de las

células NK, activa a las células endoteliales estimulando el proceso de angiogénesis, y tiene un efecto regulador de la respuesta inmune, actuando sobre las CD y los linfocitos. En los queratinocitos, potencia la expresión del MHC clase I, promoviendo así la presentación de autoantígenos a linfocitos T intraepidérmicos, lo que genera su activación y retroalimenta el proceso autoinflamatorio. In vitro, el IFN γ resulta ser el estímulo más potente para la activación de los queratinocitos, ya que regula la expresión de 1200 genes aproximadamente. Sin embargo, los ensayos clínicos con terapias anti-IFN γ para el tratamiento de la psoriasis no han tenido éxito, indicando que esta citocina no ejerce una posición de cuello de botella en la fisiopatología de la enfermedad (20).

El TNF α es una de las citocinas proinflamatorias más importantes de la respuesta inmune innata. Amplifica la inflamación a través de distintas vías, ya que es producido por una amplia gama de tipos celulares y actúa sobre múltiples dianas, interviniendo tanto en el inicio como en la perpetuación de la inflamación crónica. Principalmente lo producen monocitos y macrófagos activados, pero también linfocitos T, queratinocitos, células NK, CL y células endoteliales. Este agente activa la síntesis de otras citocinas proinflamatorias y quimiocinas en los mastocitos, CL y los linfocitos T, aumentando así la inflamación y el infiltrado celular. También actúa sobre el endotelio, incrementando las moléculas de adhesión y la secreción del VEGF, lo que promueve la angiogénesis y el reclutamiento de leucocitos circulantes. En los queratinocitos potencia los efectos producidos por el IFN γ , aumentando la proliferación de estas células, produciendo acantosis e hiperqueratosis, y estimulando en ellos la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 e IL-36) (29).

IL-17A-F, es una familia de citocinas, aunque comúnmente se refiera a ella como IL-17. Dentro de esta familia, IL-17A es la que juega un papel central en la patogénesis de la psoriasis, producida principalmente por los Th17. Esta interleucina actúa sobre células no hematopoyéticas, principalmente células epiteliales, y promueve en los queratinocitos la secreción de citocinas proinflamatorias, PAM y quimiocinas que incrementan el reclutamiento de neutrófilos y más Th17 circulantes. También retrasa la diferenciación terminal de los queratinocitos e induce IL-19, con efectos mitógenos sobre los propios queratinocitos. Opuestamente a Th1, el fenotipo Th17 no es estable, y aunque las células Th *naïve* no poseen receptores de IL-23, esta citocina es fundamental para el mantenimiento del fenotipo Th17 promoviendo en estas células la producción de grandes cantidades de IL-17. En ausencia de IL-23 las Th17 se reprimen y asumen el perfil de secreción de otros subconjuntos de Th, dando lugar a células T reguladoras que inhiben la inflamación. Esta vía Th17A/IL-23 juega un papel predominante en la fase de amplificación tanto de la psoriasis como en otras enfermedades inflamatorias (30).

Sin embargo, los Th17 no son la única fuente de IL-17. Se han encontrado en las placas psoriásicas acumulaciones de linfocitos T $\gamma\delta$, unas células innatas residentes en la dermis que expresan constitutivamente el receptor de IL-23, y que en presencia de esta citocina

producen rápidamente grandes cantidades de IL-17, amplificando así las respuestas Th17 (10). En piel psoriásica, también otros tipos celulares producen IL-17: linfocitos Tc, NK, neutrófilos, mastocitos y macrófagos, lo que podría explicar la amplia y rápida eficacia clínica de las terapias dirigidas a la IL-17 (10,20,31). En la mayoría de las células productoras de IL-17, IL-23 ejerce un efecto importante potenciando su secreción.

Dentro de la familia IL-17 existen otros subtipos que poseen también efecto proinflamatorio y forman otros ciclos inflamatorios importantes a parte del eje IL-17A/IL-23. Por un lado, las citocinas epiteliales IL-17C y IL-17E estimulan las células de la respuesta innata y la producción de péptidos antimicrobianos. Por otro lado, IL-17F produce un marcado incremento de los efectos de IL-17A en células epiteliales, lo que podría explicar la pérdida de efectividad secundaria al bloqueo del eje IL-17A/IL-23 (28).

Tanto IL-17 como TNF α inducen en los queratinocitos la liberación de IL-36. Esta citocina contribuye a la retroalimentación del proceso inflamatorio, promoviendo en los mismos queratinocitos la expresión de PAM y quimiocinas (incluida ella misma) que reclutan neutrófilos y Th17, además de interferir con la diferenciación terminal y el proceso de cornificación de la epidermis psoriásica. Mutaciones en los genes ligados a esta citocina se relacionan principalmente con formas de psoriasis pustulosa (4).

A su vez, la IL-22, liberada por Th17 y Th22, provoca la hiperproliferación de queratinocitos, potenciada por el IFN α , que regula la expresión del receptor de IL-22 en los queratinocitos. Junto a IL-17, incrementan la producción de LL37, conduciendo a la producción sostenida de INF α y la activación descontrolada de CDm. Estos circuitos inflamatorios se retroalimentan entre sí, creando complejos bucles que amplifican y mantienen la cascada inflamatoria.

En resumen, el comportamiento fluctuante de la enfermedad se relaciona con el balance de los mecanismos reguladores que predominen en ese momento. Aunque los linfocitos T resultan fundamentales en la cronificación de la respuesta inmune en la piel psoriásica, no solo depende de ellos. Es más, en piel inflamada de individuos que no padecen psoriasis también se ha detectado la presencia de Th1, Th17 o Th22 (11).

En la actualidad, no existe ninguna hipótesis significativa que explique por qué las lesiones son claramente delimitadas y su localización en algunas zonas más frecuentes. Sin embargo, la presencia de células T de memoria en la piel podría explicar la demarcación evidente entre la piel afectada y la piel clínicamente sana, así como la recurrencia característica de las lesiones psoriásicas en sitios de afectación anteriores.

1.3. Manifestaciones clínicas

La psoriasis es una enfermedad bastante heterogénea en cuanto a la forma de las lesiones y la extensión. Puede manifestarse de varias formas clínicas, con diferentes perfiles inmunogénicos, que incluso pueden coexistir en un mismo individuo (4,32,33).

Psoriasis en placa

Cerca del 90% de los casos padecen psoriasis en placa, también conocida como psoriasis vulgar. Esta se caracteriza por la presencia de placas eritematosas bien delimitadas cubiertas por escamas laminares plateadas, con frecuencia pruriginosas y/o dolorosas. La psoriasis en placas suele ser crónica con exacerbaciones y remisiones intermitentes. Las placas son dinámicas, siendo el borde la parte más activa de la lesión, pudiendo llegar a producirse aclaramientos en su parte central, originando lesiones con aspecto anular. La retirada de estas placas puede ocasionar pequeños puntos de sangrado conocidos como signo de Auspitz. Las zonas afectadas con mayor frecuencia son las superficies extensoras de rodillas y codos, el cuero cabelludo, y la región lumbosacra, aunque pueden alcanzar cualquier superficie corporal. Las lesiones también pueden aparecer en lugares de trauma o lesión (fenómeno de Koebner). Las placas varían en tamaño, forma y pueden afectar a una extensión variable, que generalmente siguen una distribución simétrica (4).

Psoriasis en gotas o Guttata

La psoriasis en gotas representa el 2% de los casos y se caracteriza por pequeñas y numerosas pápulas escamosas distribuidas principalmente en el tronco y las extremidades proximales. Aproximadamente dos tercios de estos casos son precedidos por un episodio de faringitis o amigdalitis, generalmente causadas por *Streptococcus*. Esta variedad es más frecuente en niños y adolescentes, y aunque la mayoría se resuelven espontáneamente en semanas o meses, el 40% evolucionan a psoriasis en placas crónica (4).

Psoriasis eritrodérmica

La psoriasis eritrodérmica es una de las formas más graves y potencialmente mortal de psoriasis, que afecta a un 2-3% de los adultos con psoriasis. Se presenta con eritema, escamas y exfoliación que afecta a más del 75% de la superficie corporal, y que causan un intenso picor y dolor. Puede ser desencadenada por fármacos antimaláricos, discontinuación brusca de corticoides, sobreexposición al sol o luz ultravioleta (UV), o infecciones. Debido a la extensa afectación de la piel, suelen acompañarse síntomas sistémicos como fiebre, hipotermia, deshidratación, artralgia, astenia y linfadenopatía. Sus posibles complicaciones comprenden insuficiencia cardíaca de alto gasto, insuficiencia renal, sepsis, incluso la muerte (4,34).

Psoriasis pustulosa

La psoriasis pustulosa es muy poco frecuente (1% de los casos de psoriasis) y su morfología es distinta a la psoriasis en placa. Se caracteriza por pústulas estériles sobre las placas y eritema. Puede dividirse en tres subgrupos en función de su localización:

- La psoriasis pustulosa generalizada (o de von Zumbusch), es una enfermedad autoinflamatoria grave y potencialmente mortal. Se caracteriza por la presencia de pústulas estériles sobre un fondo de piel eritematosa e inflamada, que pueden aparecer diseminadas o se pueden generalizar, e incluso aparecer en mucosas. Las lesiones suelen ser extremadamente dolorosas. Se acompaña de fiebre alta, leucocitosis y niveles elevados de proteína C reactiva en la fase aguda. Esta forma particular de psoriasis es más frecuente en mujeres que en hombres, y en asiáticos frente a caucásicos. Puede ser desencadenada por una disminución rápida de corticosteroides, hipocalcemia, infecciones, embarazo o algunos fármacos, como el litio. Puede llegar a causar complicaciones graves como insuficiencia cardíaca de alto gasto, sepsis e hipercalemia (35,36).
- La pustulosis palmoplantar clásicamente se presenta como pústulas amarillas estériles en las palmas y plantas, que evolucionan a máculas rojas o marrones tras varias semanas. Esta variante predomina en mujeres fumadoras de mediana edad y el 20% tienen psoriasis en placas crónica concomitante (4). Suele responder peor a los tratamientos habituales.
- La acrodermatitis continua de Hallopeau se caracteriza por pústulas en las porciones distales de los dedos de las manos y, en ocasiones, de los pies. Estas lesiones son dolorosas, suelen generar alteraciones en las uñas y a veces ocasionar modificaciones en el hueso (37). Además, el 40% de las personas afectadas tienen psoriasis en placas crónica concomitante (4).

Psoriasis en localizaciones especiales

Además de estas formas con morfologías distintivas, existen otras variantes de la psoriasis que se caracterizan por su ubicación, como la psoriasis inversa o flexural, psoriasis palmoplantar, sebopsoriasis y psoriasis ungueal. La psoriasis inversa afecta los pliegues cutáneos, como las áreas axilar, inframamaria, inguinal, e interglútea. Debido a su ubicación ocluida, esta forma es brillante, roja y la placa no presenta la descamación, pudiendo confundirse con candidiasis u otra infección por hongos. La psoriasis palmoplantar se presenta como placas fisuradas hiperqueratósicas en la palmas y plantas, lo que dificulta enormemente la destreza manual y la marcha. La sebopsoriasis ocurre en el cuero cabelludo, las regiones seboreicas de la cara como las cejas o los pliegues nasolabiales, y áreas postauricular y preesternal. La psoriasis ungueal, que afecta aproximadamente al 50% de las personas con psoriasis en placas, tiene múltiples presentaciones, que van desde pequeños hoyitos en una a todas las placas ungueales (*pitting* ungueal), aparición de manchas amarillas bajo el lecho ungueal (decoloración en “mancha de aceite”), separación de la placa ungueal del lecho ungueal (onicólisis), o incluso el desmoronamiento (distrofia) de las placas ungueales (4).

1.4. Diagnóstico diferencial

Actualmente, si bien no existen herramientas o pruebas específicas, el diagnóstico de psoriasis suele ser clínico, basándose en la historia, morfología y distribución de las lesiones cutáneas, estableciendo si hay antecedentes familiares de psoriasis, posibles desencadenantes, la aparición de síntomas de psoriasis y si hay síntomas musculoesqueléticos que sugieran artritis psoriásica. El examen completo de la piel debe incluir la inspección de las uñas, el cuero cabelludo, las flexiones, la hendidura interglútea y el área genital. En muy raras ocasiones, puede ser necesaria una biopsia de piel afectada. La lista de diagnósticos diferenciales de la psoriasis es larga e incluye procesos inflamatorios, infecciosos y neoplásicos que imitan su presentación papuloescamosa. La pitiriasis rosada se distingue de la psoriasis guttata por su “collarette scale” y por la aparición de un llamado parche heraldo más grande, una o dos semanas antes de la erupción principal. La dermatitis atópica se distingue por la ausencia de una demarcación clara de la piel no afectada, predilección por las áreas de flexión y prurito considerable. La dermatitis seborreica ocurre en sitios idénticos a la sebopsoriasis, pero las escamas tienden a ser grasosas y adherentes. La sífilis secundaria puede tener una apariencia similar a la psoriasis guttata, pero sus características únicas incluyen máculas anaranjadas, rosadas o violáceas (según el tono de la piel) en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Las primeras etapas del linfoma cutáneo de células T pueden confundirse con la psoriasis, aunque las lesiones no tienen una demarcación clara y escamas gruesas, la psoriasis eritrodérmica puede confundirse clínicamente con la forma eritrodérmica del linfoma de células T (síndrome de Sézary). En muchos países de ingresos bajos y medios, la causa más común de diagnóstico erróneo es la tiña corporal. Otras enfermedades de la piel que deben considerarse son el liquen plano, el lupus eritematoso cutáneo subagudo, el eccema numular y la pitiriasis rubra pilaris (4).

1.5. Evaluación clínica

No existen métodos objetivos para evaluar la gravedad de la psoriasis. La extensión y severidad de las lesiones se puede estimar mediante escalas validadas que permiten establecer la gravedad en un momento determinado y evaluar la respuesta al tratamiento. La escala más empleada es el Índice de Severidad y Área de la Psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI), que incluye la valoración del área de superficie corporal afectada (*Body Surface Area*, BSA), el eritema, el endurecimiento y la descamación. La puntuación obtenida va de 0 a 72. El PASI también puede ser usado para determinar la respuesta a los tratamientos. También se utiliza la Evaluación Global del Médico (*Physician Global Assessment*, PGA). La limitación de estos dos métodos, PASI y PGA, es la elevada variabilidad interobservador, por lo que es importante el análisis de síntomas subjetivos y de calidad de vida. El Índice de Calidad de Vida en Dermatología (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) es un cuestionario de diez preguntas que se

utiliza para medir el impacto de las enfermedades cutáneas en la calidad de vida de una persona afectada y es rellenado por el propio paciente (9). Clásicamente, se define como psoriasis moderada-grave aquella con un PASI > 10 o BSA > 10 o DLQI > 10, lo que se conoce como la “regla de los 10” (38). Desde 2016 también se considera psoriasis moderada-grave si se ven afectadas zonas visibles, placas muy infiltradas, prurito recalcitrante o afectación relevante del cuero cabelludo, cara, genitales, palmas, plantas o uñas, puesto que se considera que, a pesar de afectar a áreas menos extensas, tienen un gran impacto físico, psicológico y/o social, así como la necesidad de tratamiento sistémico o fototerapia (39–41).

A pesar de sus limitaciones, el PASI se ha convertido en el parámetro más utilizado en la práctica clínica, para establecer la gravedad de la enfermedad y en la elección del tratamiento. Además, en la mayoría de los ensayos clínicos y en las guías de práctica clínica se utiliza el PASI de respuesta como parámetro de eficacia del tratamiento. De forma estándar se emplea el PASI 75, que se refiere al porcentaje de pacientes que en un tiempo determinado han conseguido una reducción de su PASI inicial de al menos el 75% (42). Aunque el objetivo final es conseguir el aclaramiento total de las lesiones, el PASI 75 se acepta como un objetivo satisfactorio y realista. Según los datos de los ensayos clínicos este objetivo debe alcanzarse entre las semanas 10 y la 16 de tratamiento, aunque algunos pacientes pueden tardar más. A pesar de no existir una correlación entre el PASI y el DLQI, aquellos fármacos que consiguen una mayor reducción del PASI durante el periodo de inducción del tratamiento reflejan una reducción mayor del DLQI, lo que implica una mayor calidad de vida. En la práctica habitual también se emplea el PASI 50 o DLQI < 5 como límite para considerar la ineficacia del tratamiento, y en caso de no alcanzarse, se debe considerar la suspensión y sustitución por otro tratamiento (9).

1.6. Enfermedades asociadas

Aunque afecta principalmente a la piel, su implicación sistémica conlleva una alta prevalencia de comorbilidades asociadas. El 20-30% de los pacientes psoriásicos desarrollan artritis psoriásica (APs), una artropatía inflamatoria seronegativa frecuentemente incapacitante que, por lo general, aparece un promedio de 10 años después del diagnóstico de la enfermedad cutánea. Esta enfermedad causa rigidez, dolor y falta de movilidad en las áreas afectadas, y en el 40-60% resulta erosiva y deformante (43). En algunos casos, la artritis aparece en primer lugar, o preocupa más, y algunos tratamientos para ello pueden enmascarar las lesiones psoriásicas, por lo que el número de pacientes con psoriasis puede estar infradiagnosticado.

Además, debido a la inflamación sistémica crónica, los pacientes con psoriasis tienen mayor riesgo de padecer enfermedades como síndrome metabólico, obesidad, diabetes,

enfermedades cardiovasculares y hepáticas (hígado graso no alcohólico), y enfermedad inflamatoria intestinal (7,44,45).

Otra de las enfermedades concomitantes más frecuentes en estos pacientes son las enfermedades mentales debido al gran impacto en la calidad de vida y la autoestima del paciente, entre ellas especialmente la ansiedad y la depresión. El 43% de los pacientes con psoriasis presentan ansiedad, y se estima que la depresión puede llegar a prevalencias de entre el 20-30%, incluso al 62% en algunos trabajos. Estos índices son superiores a los de la población general o al de pacientes con otras enfermedades cutáneas, y la prevalencia aumenta con la gravedad de la psoriasis. Además, la depresión que padecen estos pacientes es más grave y se asocia con mayor frecuencia a ansiedad e ideación suicida (46). Aunque la depresión no sea una enfermedad inflamatoria, su interrelación está demostrada. La propia inflamación sistémica actúa como factor detonante tanto de depresión como de psoriasis, generando un bucle de retroalimentación.

1.7. Tratamiento

La psoriasis es una enfermedad crónica para la que todavía no se ha descubierto la cura. Por ahora, los tratamientos disponibles tienen un efecto supresor de los síntomas de la enfermedad y no curativo, por lo que requiere un tratamiento crónico, para frenar la evolución de la enfermedad y mantener la piel libre de lesiones durante el máximo tiempo posible o conseguir que remitan. El manejo de esta enfermedad incluye, además de tratamiento farmacológico, asesoramiento al paciente y soporte psicológico. La elección del tratamiento depende principalmente de la gravedad de la psoriasis, la presencia de artritis psoriásica u otras afecciones médicas y las preferencias del paciente. En todos los casos, se recomienda el uso de cremas emolientes, que ayuden a mantener el estado óptimo de la piel. En los casos de psoriasis en placa de leve a moderada, el tratamiento de primera línea es la terapia tópica con corticosteroides, análogos de la vitamina D (calcitriol y derivados), retinoides (tazaroteno), inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y pimecrolimus), antralina, o queratolíticos (ácido salicílico). También se empleó históricamente la brea de hulla (o coaltar), aunque actualmente su uso ha decaído en favor de otras terapias más modernas.

Las formas moderadas a graves pueden necesitar terapias más agresivas, que requieren el uso de tratamientos de segunda línea como la fototerapia (radiación ultravioleta A o B de banda estrecha), fotoquimioterapia (psoralenos más UVA: PUVA) o tratamientos sistémicos orales con propiedades inmunomoduladoras y antiproliferativas, como el metotrexato (MTX), retinoides, ciclosporina o apremilast (32). En el caso de los tratamientos sistémicos tradicionales (MTX, retinoides o ciclosporina), aunque son efectivos, su uso continuado conlleva un riesgo elevado de toxicidad acumulativa (daño hepático, metabólico, hemático, renal y riesgo de neoplasias). La fototerapia además

tiene la limitación de que hay que acudir tres veces por semana a una institución sanitaria (47). Todo ello, junto a las múltiples interacciones con otros fármacos, hacen necesaria una monitorización más estricta del tratamiento (9). Además, debido a las comorbilidades de los pacientes psoriásicos, estos tratamientos pueden estar contraindicados en muchos casos de psoriasis severa. En caso de que estos tratamientos fracasen o estén contraindicados, se emplean como tercera línea de tratamiento los fármacos biológicos sistémicos, que actúan selectivamente sobre la vía inmunológica que induce la psoriasis. En formas graves, también se emplean tratamientos tópicos combinados con terapia biológica o sistémica, lo que aumentan la eficacia general de las terapias. Cuanto antes se instaure el tratamiento y se detenga el proceso inflamatorio, es más probable que el pronóstico a largo plazo sea más favorable y se consigan evitar la aparición de comorbilidades sistémicas asociadas.

1.8. Terapia biológica

La terapia biológica consiste en el uso de agentes inmunosupresores selectivos dirigidos específicamente a un mediador inmune o genético del proceso fisiopatológico, incluyendo anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión del receptor. En los últimos 15 años se han incorporado al arsenal terapéutico de la psoriasis varios agentes biológicos obtenidos mediante tecnología de ADN recombinante. La introducción de estas terapias biológicas ha mejorado enormemente el manejo de la psoriasis moderada-grave. Estos fármacos son generalmente bien tolerados, y han demostrado una elevada eficacia, consiguiendo en algunos casos incluso el aclaramiento total de las lesiones, y una elevada seguridad, dada su alta especificidad, que permite evitar efectos secundarios. También han mostrado un marcado beneficio en la calidad de vida, por la mejora significativa en los síntomas afectivos, ya que, aunque no atraviesan la barrera hematoencefálica, producen cambios en la expresión de citoquinas, que parecen actuar también disminuyendo la gravedad de los síntomas depresivos, independientemente de la gravedad de la psoriasis (46).

A fecha del estudio coexistían varios fármacos biológicos aprobados para el manejo de la psoriasis dirigidos a distintas dianas: los conocidos como productos biológicos de primera generación dirigidos al TNF α (infliximab, etanercept y adalimumab), y los dirigidos a la vía IL23/Th17 que surgieron a partir de 2009, denominados productos biológicos de segunda generación, dirigidos a IL-12 e IL-23 (ustekinumab), o a IL-17A (secukinumab e ixekizumab) (48). En los últimos años, se han aprobado varios fármacos biosimilares de los biológicos de primera generación y nuevos fármacos dirigidos al receptor de la IL-17 (brodalumab) y específicamente a IL-23 (guselkumab, tildrakizumab, risankizumab) y se ampliaron las indicaciones de cetrolizumab pegol, otro anti-TNF α , incluyendo su uso en psoriasis en mujeres embarazadas. En la tabla 1 se muestra un resumen de los fármacos biológicos actualmente aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA).

Tabla 1. Fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave aprobados por la EMA.

Fármaco biológico	Diana terapéutica	Fecha primera autorización EMA (FT)	Fecha de aprobación para psoriasis (EMA)	Fecha de primera comercialización en España (BOTPlus)	Marca comercial
Infliximab	TNF α	08/1999	09/2005	12/1999	Remicade [®] , Flixabi [®] , Inflectra [®] , Remsima [®] , Zessly [®]
Etanercept		02/2000	09/2004	01/2008*	Enbrel [®] , Benepali [®] , Erelzi [®]
Adalimumab		09/2003	12/2007	03/2004	Humira [®] , Amgevita, Hulio [®] , Hyrimoz [®] , Idacio [®] , Imraldi [®] , Yuflyma [®]
Certolizumab pegol		10/2009	06/2018	06/2010	Cimzia [®]
Ustekinumab	IL-12/23	01/2009	01/2009	07/2009	Stelara [®]
Secukinumab	IL-17	01/2015	01/2015	11/2015	Cosentyx [®]
Ixekizumab		04/2016	04/2016	12/2016	Taltz [®]
Brodalumab		07/2017	07/2017	09/2018	Kyntheum [®]
Guselkumab	IL-23	11/2017	11/2017	02/2019	Tremfya [®]
Tildrakizumab		09/2018	09/2018	08/2019	Ilumetri [®]
Risankizumab		04/2019	04/2019	---	Skyrizi [®]

EMA: Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency*); FT: ficha técnica. Información extraída del Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) y la base de datos de medicamentos BotPlus2.0 (<https://botplusweb.farmaceuticos.com/>) (49–59). *Fecha inclusión en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

- ***Biológicos aprobados durante el periodo de estudio***

A continuación, se detallan las características de los fármacos biológicos disponibles durante el periodo de estudio y que se resumen en las tablas 2 y 3.

Tabla 2. Resumen de las características de los fármacos biológicos de estudio.

	Infliximab	Adalimumab	Etanercept	Ustekinumab	Secukinumab	Ixekizumab
Estructura	AC monoclonal IgG1 quimérico murino-humano	AC monoclonal humano	Receptor de TNF soluble humano	AC monoclonal humano IgG1k	AC monoclonal humano IgG1k	AC monoclonal humanizado IgG4
Diana de unión	TNFα	TNFα	TNFα y linfotoxina α	IL-12 e IL-23	IL-17A	IL-17A
Administración	perfusión iv (2h)	subcutánea	subcutánea	subcutánea	subcutánea	subcutánea
Posología (adultos)	Inducción: 5 mg/kg semanas 0, 2 y 6 Mantenimiento: 5 mg/kg/8 semanas *En caso de reintroducción no realizar inducción	Inducción: Semana 0: 80 mg Semana 1: 40 mg Mantenimiento: 40 mg/2 semanas. *Respuesta insuficiente tras 16 semanas: 40 o 80 mg/2 semanas	25 mg 2 v/s ó 50 mg/semana como terapia continua o intermitente (máx. 24 semanas) * 50 mg 2 v/s durante máx. 12 semanas y después pauta habitual	Inducción: 45 mg semanas 0 y 4 Mantenimiento: 45 mg/12 semanas *Pacientes con peso > 100 kg: 90 mg, misma pauta	Inducción: 300 mg semanas 0, 1, 2, 3 y 4 Mantenimiento: 300 mg/mes	Inducción: Semana 0: 160 mg Semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12: 80 mg Mantenimiento: 80 mg/4 semanas
Semivida	8-9,5 días	14 días	< 3 días (70 h)	3 semanas	27 días	13 días
Respuesta significativa (PASI 50)	3,7 semanas	3,5 semanas	6,5-10,9 semanas	5,1 semanas	3 semanas	1,9 semanas
Eficacia (PASI 75)	80% (semana 10)	71% (semana 16)	59% (semana 12)	64% (semana 12)	82% (semana 12)	90% (semana 12)
Tiempo en considerar fracaso terapéutico	14 semanas (4 dosis)	16 semanas	12 semanas	28 semanas	16 semanas	16-20 semanas
Precauciones	No administrar con vacunas vivas					
	● Antecedentes de infección (VHB), neoplasias, IC o enfermedad desmielinizante ● Autoinmunidad ● Vigilar función hepática	● Antecedentes de infección (VHB), neoplasias, IC o enfermedad desmielinizante ● Autoinmunidad	● Antecedentes de infección (VHB), neoplasias, IC o enfermedad desmielinizante, discrasias sanguíneas, hepatitis alcohólica, granulomatosis ● Autoinmunidad ● Diabéticos (hipoglucemia)	● Antecedentes de cáncer	● Antecedentes de infección o enfermedad inflamatoria intestinal	● Antecedentes de infección o enfermedad inflamatoria intestinal

	Infliximab	Adalimumab	Etanercept	Ustekinumab	Secukinumab	Ixekizumab
Contraindicaciones	Hipersensibilidad, tuberculosis activa o latente, e infecciones graves.					
Recomendaciones	IC moderada-grave	IC moderada-grave				
Población pediátrica	Suspender terapia 4 semividas mín. antes de una intervención quirúrgica.	Suspender terapia 4 semividas mín. antes de una intervención quirúrgica.				
	No autorizado	≥ 4 años	≥ 6 años	≥ 6 años	≥ 6 años	≥ 6 años y ≥ 25 kg
Embarazo y lactancia	Evitar embarazo o lactancia hasta 6 meses tras interrupción	Evitar embarazo hasta 5 meses tras interrupción Puede administrarse durante lactancia	Evitar embarazo o lactancia hasta 3 semanas tras interrupción.	Evitar embarazo o lactancia hasta 15 semanas tras interrupción	Evitar embarazo o lactancia hasta 20 semanas tras interrupción	Evitar embarazo o lactancia hasta 10 semanas tras interrupción
Interacciones	MTX: reduce formación auto-AC Anakinra, abatacept: aumenta riesgo de infecciones graves	MTX: reduce formación auto-AC Anakinra, abatacept u otros anti-TNFα: aumenta riesgo de infecciones graves	Anakinra, abatacept: aumenta riesgo infecciones graves			
Efectos adversos más frecuentes	Infección TRS, reacciones relacionadas con perfusión	Infección TRS, RLI, cefalea, dolor musculoesquelético	Infecciones TRS, bronquitis, vesicales, cutáneas, RLI, cefalea, reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, picor y fiebre	Nasofaringitis, cefalea	Infección TRS	Infección TRS, RLI
Otras indicaciones (2021)	● Artritis reumatoide, ● Enfermedad de Crohn, ● Colitis ulcerosa, ● Espondilitis anquilosante, ● APs	● Artritis reumatoide ● Artritis idiopática juvenil ● Espondiloartritis axial ● APs ● Hidradenitis supurativa ● Enfermedad de Crohn ● Colitis ulcerosa ● Uveítis	● Artritis reumatoide ● Artritis idiopática juvenil ● APs ● Espondiloartritis axial	● APs ● Enfermedad de Crohn ● Colitis ulcerosa	● APs ● Espondiloartritis axial	● APs ● Espondiloartritis axial

AC: anticuerpo; iv: intravenosa; v/s: veces por semana; VHB: virus hepatitis B; IC: insuficiencia cardíaca; MTX: metotrexato; TRS: tracto respiratorio superior; RLI: reacciones en el lugar de inyección; APs: artritis psoriásica. Información extraída de las fichas técnicas (49–54) y Papp et al. (60).

Tabla 3. Efectos adversos de los biológicos considerados en este estudio, agrupadas por clase de sistema orgánico, frecuentes ($\geq 1/100$) y muy frecuentes ($\geq 1/10$).

	Infliximab	Adalimumab	Etanercept	Ustekinumab	Secukinumab	Ixekizumab
Infecciones e infestaciones	Vírica (Influenza, Herpes), bacteriana	Infecciones en el tracto respiratorio y otras infecciones	Infecciones en el tracto respiratorio, cistitis, infección cutánea	Infecciones en el tracto respiratorio	Infecciones del TRS, herpes oral, pie de atleta	Infección del TRS, tiña, herpes simple mucocutáneo
Neoplasias		Neoplasia benigna, cáncer de piel excluidos el melanoma				
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía	Leucopenia, anemia, trombocitopenia, leucocitosis				
Trastornos del sistema inmunológico	Síntomas respiratorios alérgicos	Hipersensibilidad, alergias	Reacciones alérgicas, formación de autoanticuerpos, vasculitis			
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Incremento de lípidos				
Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos.	Cefalea, vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia	Cefalea, parestesia, migraña, ciática	Cefalea	Mareos, cefaleas	Cefalea	
Trastornos oculares, del oído y del laberinto	Depresión, insomnio	Ansiedad, insomnio, depresión				
	Conjuntivitis	Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, síndrome del ojo seco				
Trastornos cardíacos	Taquicardia, palpitación	Vértigo				
Trastornos vasculares	Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, rubefacción	Taquicardia				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Infeción del tracto respiratorio inferior y superior, sinusitis, disnea, epistaxis	Hipertensión, rubor, hematomas				
		Tos, asma, disnea		Dolor orofaríngeo	Rinorrea	Dolor orofaríngeo

	Infliximab	Adalimumab	Etanercept	Ustekinumab	Secukinumab	Ixekizumab
Trastornos GI	Dolor abdominal, náuseas, diarrea, hemorragia GI, dispepsia, reflujo, estreñimiento	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, hemorragia GI, enfermedad de reflujo.		Diarrea, náuseas, vómitos	Diarrea, náuseas	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal, transaminasas elevadas	Incremento de enzimas hepáticas				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Nueva aparición o empeoramiento Ps, (principalmente pustulosa palmoplantar), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, piel seca, dermatitis fúngica, eczema, alopecia	Sarpullido, empeoramiento o nueva aparición Ps (incluyendo Ps pustulosa palmoplantar) urticaria, aumento de moratones, dermatitis, onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia, prurito	Prurito, erupción	Prurito		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgias, mialgia, dolor de espalda	Dolor musculoesquelético, espasmos musculares		Dolor de espalda, mialgias, artralgia		
Trastornos renales y urinarios	Infección del tracto urinario	Insuficiencia renal, hematuria				
Trastornos generales y en el lugar de administración.	Reacciones a la perfusión, dolor torácico, fiebre, RLI, escalofrío, edema	RLI, dolor de pecho, edema, pirexia	RLI, pirexia	Cansancio, RLI	Fatiga	RLI
Otros		Alteraciones en la coagulación, sangrado y cicatrización,				

TRS: tracto respiratorio superior; GI: gastrointestinal/es; Ps: psoriasis; RLI: reacciones en el lugar de inyección. Información extraída de las fichas técnicas de los fármacos y el trabajo de Papp et al. (49-54,60).

Infliximab (el medicamento original, Remicade®) es un anticuerpo monoclonal (inmunoglobulina G1, IgG1) quimérico humano de origen murino (ratón) que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de transmembrana del TNF α , interfiriendo con el mecanismo fisiopatológico de la psoriasis y otras enfermedades inflamatorias caracterizadas por la sobreproducción de TNF α . Tanto el medicamento original como la mayoría de biosimilares son administrados por perfusión intravenosa, administrando una dosis inicial (5 mg/kg) seguida de dos dosis adicionales en las semanas 2 y 6 siguientes, y posteriormente cada 8 semanas. En febrero de 2020, se aprobó una forma biosimilar subcutánea (Remsima SC®) que se administra en dosis de 120 mg cada dos semanas como tratamiento de mantenimiento, 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab administradas con 2 semanas de diferencia. Los eventos adversos más frecuentes (>10%) son infecciones de tracto respiratorio superior (gripe, sinusitis, etc.), herpes, cefalea, dolor abdominal, náuseas y reacciones en el punto de inyección. Entre las reacciones adversas más graves destaca la reactivación de infecciones de hepatitis B, insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones graves (septicemia, infecciones oportunistas, tuberculosis), reacciones de hipersensibilidad retardada, reacciones hematológicas, síndrome pseudopalúdico, enfermedades desmielinizantes, y riesgo de aparición de neoplasias malignas (49).

Adalimumab (el medicamento original, Humira®) es un anticuerpo monoclonal (IgG1) recombinante completamente humano. Se une específicamente al TNF α soluble y neutraliza su función biológica, al bloquear la interacción con sus receptores específicos en la superficie celular. Se administra por vía subcutánea con una dosis inicial de 80 mg seguido de 40 mg/2 semanas. Los eventos adversos más frecuentes (> 10%) son infecciones del tracto respiratorio inferior y superior (neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpesvirus), leucopenia, anemia, hiperlipemia, cefalea, trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y vómitos), aumento de los niveles de enzimas hepáticas, erupciones exantemáticas y exfoliativas, dolor musculoesquelético y reacciones en el punto de inyección como dolor y exantema. Se han notificado reacciones adversas graves incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis, reactivación del VHB y varios tipos de tumores (50).

Etanercept (el medicamento original, Enbrel®) es una proteína dimérica de fusión, compuesta por dos moléculas del receptor p75 del TNF α unidas entre sí por la fracción constante de la IgG1 humana. Actúa como inhibidor competitivo del TNF α , que queda neutralizado tras la unión tanto al TNF α soluble como al que se encuentra unido a membranas. Etanercept se administra por vía subcutánea y su posología recomendada es de 25 mg 2 veces por semana o de 50 mg 1 vez por semana. Alternativamente, se puede administrar 50 mg dos veces por semana durante un periodo máximo de 12 semanas, tras las cuales si es necesario se puede volver a la dosis habitual. El tratamiento debe continuar hasta conseguir la remisión o durante 24 semanas, que puede volverse

a iniciar en caso de recaída, utilizando un tratamiento intermitente. En algunos casos puede considerarse la terapia continua. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>10%) son reacciones en la zona de inyección, infecciones (del tracto respiratorio superior, bronquitis, cistitis, infecciones cutáneas), cefaleas, reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, picor y fiebre. Se han notificado también reacciones adversas graves (<1%) incluyendo casos de infecciones mortales y potencialmente mortales y sepsis. También varias neoplasias (cánceres de mama, pulmón, piel y linfoma), reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves, aunque raras (pancitopenia, anemia aplásica, desmielinización central y periférica), y algunas notificaciones de enfermedades relacionadas con lupus y vasculitis. Un problema importante es la pérdida de eficacia a lo largo del tiempo, posiblemente relacionado con el desarrollo de anticuerpos (51).

Ustekinumab (Stelara®) es un anticuerpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se une con elevada afinidad y especificidad a la subunidad p40 común de las citocinas IL-12 e IL-23, impidiendo su unión con las células inmunitarias. La dosificación de ustekinumab en adultos con psoriasis consta de un periodo de inducción en el que se administran 45 mg por vía subcutánea en las semanas 1 y 4 y, posteriormente una fase de mantenimiento (45 mg/12 semanas). En pacientes de más de 100 kg de peso, se emplea la misma pauta, pero con dosis de 90 mg. Las reacciones adversas más frecuentes (>5%) son nasofaringitis y cefaleas. Se han notificado, algunas reacciones raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ pacientes), como dermatitis exfoliativa y casos poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) de exfoliación de la piel sin otros síntomas de dermatitis exfoliativa. La reacción adversa más grave que ha sido notificada es la reacción de hipersensibilidad grave incluida la anafilaxis (52).

Secukinumab (Cosentyx®) es un anticuerpo monoclonal íntegramente humano tipo IgG1κ que neutraliza selectivamente a la IL-17A. Se administra por vía subcutánea durante la inducción a dosis de 300 mg/1 vez por semana durante las 4 primeras semanas, y posteriormente 300 mg/1 vez al mes. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son las infecciones del tracto respiratorio superior (sobre todo rinofaringitis y rinitis). Con una frecuencia del 1-10% también se notificaron herpes oral, rinorrea y diarrea (53).

Ixekizumab (Taltz®) es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4 frente a IL-17A. Se administra en forma de inyecciones subcutáneas a dosis de 160 mg/2 semanas durante las primeras 12 semanas, seguido de 80 mg/1 vez al mes. Desde el punto de vista de la seguridad, destacan las infecciones del tracto respiratorio superior (16,4%) y las reacciones locales en el punto de inyección (15,5%). Entre un 9% y un 17% de los pacientes tratados con ixekizumab desarrollaron anticuerpos frente a éste, aunque solo en un 1% se asociaron a niveles bajos del fármaco y una respuesta clínica reducida (54).

- ***Elección del tratamiento***

Según la mayoría de guías de práctica clínica actuales y los informes de posicionamiento terapéutico emitidos por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la terapia biológica se reserva como tratamiento de segunda línea de pacientes con psoriasis en placa crónica moderada-grave que no responden, no toleran o tienen contraindicada la terapia con tratamientos sistémicos convencionales como metotrexato, ciclosporina o fototerapia (40,61,62). Sin embargo, a la hora de seleccionar el tratamiento biológico más apropiado, las guías actuales no proporcionan un algoritmo claro, y la aprobación constante de nuevas terapias lo complica todavía más. La elección de un fármaco biológico u otro se basa, por tanto, en la experiencia clínica del dermatólogo prescriptor respecto al fármaco (en cuanto a tolerabilidad, seguridad y eficiencia), en las características individuales del paciente (edad, peso, comorbilidades, embarazo o lactancia, tratamientos previos, adherencia, ...), y en el curso y momento evolutivo de la enfermedad en cada caso (fenotipo, gravedad, extensión e impacto), siempre teniendo en cuenta las preferencias y perspectivas del paciente (vía y frecuencia de administración). Las guías terapéuticas recomiendan el uso de etanercept cuando sea necesario una semivida corta. Se recomienda reservar infliximab para aquellos casos con psoriasis graves, especialmente cuando se requiere un control rápido de la enfermedad por su elevada eficacia inicial, o cuando sea necesario adaptar la posología al peso del paciente. Las guías sitúan a infliximab y secukinumab como los biológicos con mayor tasa de efectividad. Sin embargo, con infliximab el riesgo de formación de autoanticuerpos puede limitar su utilidad. Ustekinumab presenta un balance beneficio/riesgo muy bueno para su uso a largo plazo de forma continuada, con una efectividad similar a adalimumab y, ambos, por encima de etanercept. Además, ustekinumab permite un ajuste de la dosis en pacientes con sobrepeso (>100 kg) (63).

Tampoco podemos obviar el elevado coste que suponen estas terapias. En España, los medicamentos biológicos para la psoriasis están financiados por el Servicio Nacional de Salud, por lo que su precio no condiciona la accesibilidad de estos tratamientos a la población en función de su poder adquisitivo, pero sí puede influir sobre los hábitos de prescripción y la disponibilidad de los mismos. Con la finalización de las patentes y la introducción de fármacos biosimilares en el mercado los precios de esos fármacos van siendo más asequibles, lo cual también puede ir en contra de los fármacos más novedosos, con las patentes todavía activas y por tanto más caros.

Aunque hoy en día no se emplean como tratamiento de primera elección, existen expertos que evidencian que algunos pacientes con psoriasis moderada podrían beneficiarse de un inicio más temprano de la terapia sistémica, ya que podría detener la progresión de los síntomas cutáneos y potencialmente disminuir las manifestaciones sistémicas y comorbilidades asociadas a la psoriasis (64). Se ha demostrado que el uso de fármacos anti-TNF α , como el adalimumab, mejora de la función endotelial y rigidez arterial, mostrando un descenso de los casos de eventos cardiovasculares, cuyo riesgo

está aumentado en pacientes con psoriasis severa (65). Debe considerarse el uso de terapia biológica temprana (antes de lo indicado anteriormente) en aquellos pacientes que cumplen con el criterio de gravedad de la enfermedad y tienen a su vez artritis psoriásica o con psoriasis persistente, con recaídas frecuentes (>50% de gravedad de la enfermedad de base durante los tres meses posteriores a la finalización de cualquier tratamiento) de una terapia que no puede administrarse por un tiempo prolongado (ej. UVB o ciclosporina).

- *Forma de administración*

En comparación con las moléculas de bajo peso molecular, estos agentes biológicos son proteínas de gran tamaño y requieren ser inyectadas ya que, de ser administradas vía oral, serían degradadas en el tracto gastrointestinal. A excepción de infliximab, el resto de biológicos se administran mediante inyección subcutánea y tras el adiestramiento pertinente por parte de los profesionales, pueden ser autoadministrados por el propio paciente o un cuidador. En cambio, las dosis de infliximab deben ser reconstituidas y administradas por un profesional en hospital de día. La administración se realiza vía intravenosa continua durante 2 horas y, tras la administración, el paciente debe mantenerse en observación durante al menos 1-2 horas más, debido a las reacciones agudas relacionadas con la perfusión (49–54).

- *Contraindicaciones y precauciones*

Puesto que son fármacos inmunosupresores, existe un riesgo aumentado de infecciones. En general, estos fármacos están contraindicados cuando existe hipersensibilidad al principio activo o excipientes, tuberculosis activa u otras infecciones graves o crónicas (especialmente hepatitis B, C o VIH). Antes de iniciar la terapia biológica, se debe realizar una radiografía de tórax y una prueba de Mantoux, para descartar tuberculosis activa o latente. En caso de resultar negativa la prueba, se debe repetir a los 7-15 días y, si resulta positiva, es necesario tratar la infección antes de iniciar la terapia biológica. En el caso particular de anti-TNF α deben evitarse especialmente en portadores de hepatitis B o C por el riesgo de reactivación viral. También debe evaluarse el riesgo de neoplasias y se recomienda ponerse al día de la vacunación correspondiente antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos, ya que debe evitarse el uso concomitante de vacunas vivas. Estos pacientes sí pueden ser vacunados con vacunas no vivas (como influenza, neumococo o hepatitis B). También hay algunas consideraciones específicas para cada fármaco: se debe evitar el uso de anti-TNF en pacientes con enfermedades desmielinizantes o historial familiar; etanercept no se recomienda en casos de granulomatosis; infliximab y adalimumab están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca de moderada a grave; y se debe evitar el uso de ixekizumab y secukinumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Además, algunos de los capuchones de las agujas (etanercept, ustekinumab o

secukinumab) contienen látex, y se han notificado algunas reacciones de hipersensibilidad en alérgicos al látex. Estos pacientes deben tener especial cuidado con estos fármacos a la hora de administrarlos o considerar utilizar otra alternativa (49–54).

- ***Consideraciones en poblaciones especiales***

Pediatría

A excepción de infliximab, el resto de los fármacos disponibles durante el periodo de estudio están aprobados para su uso en psoriasis en placas crónica moderada-severa en población pediátrica, como tratamiento secundario cuando haya una respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación de otras terapias sistémicas convencionales o fototerapia. Adalimumab se puede emplear desde los 4 años de edad, etanercept, ustekinumab, secukinumab a partir de los 6 años, e ixekizumab en mayores de 6 años siempre que tengan un peso igual o mayor a 25 kg (49–54,62,64).

Embarazo, lactancia y fertilidad.

Mientras que acitretina y metotrexato están totalmente contraindicados en el embarazo, y la ciclosporina debe evitarse, a menos que el balance beneficio riesgo sea favorable, los fármacos biológicos parecen presentar un riesgo relativamente menor de daño fetal, aunque de momento los estudios sean escasos (66–68). Las IgG atraviesan la barrera transplacentaria por transporte activo a partir del tercer trimestre de embarazo y el principal efecto adverso es la inmunosupresión del recién nacido. De momento, ante la falta de estudios concluyentes, generalmente se recomienda no emplear durante el embarazo y emplear terapia anticonceptiva durante el tratamiento con estos fármacos. La terapia anticonceptiva no interacciona con los fármacos biológicos. En caso de deseo de embarazo, se debe considerar la pausa temporal del tratamiento un tiempo previo a la concepción (tabla 2), teniendo en cuenta el balance beneficio-riesgo. Debido a los cambios hormonales e inmunológicos durante el embarazo, el 50% de las mujeres observan una mejoría en la psoriasis, aunque, por otro lado, no tratar una psoriasis severa puede ocasionar nacimientos de bebés con bajo peso o abortos espontáneos. En caso de tener que iniciar o continuar un tratamiento biológico durante el embarazo, actualmente se recomienda utilizar certolizumab pegol, por la ausencia de paso transplacentario y los datos de seguridad más extensos (66). Además, en estos casos se debe evitar la administración de vacunas vivas en el recién nacido al menos durante los 6 primeros meses de vida.

La lactancia materna con estos fármacos se considera segura debido a las cantidades mínimas de estos fármacos que se encuentran presentes en leche materna y la digestión gástrica infantil. Sin embargo, a falta de estudios específicos, y puesto que las inmunoglobulinas humanas en general sí se excretan en leche materna, la recomendación es interrumpir la lactancia durante el tratamiento o suspender el

tratamiento, en función del balance beneficio de la lactancia para el neonato, la gravedad de la psoriasis, y el posible riesgo de inmunodepresión del lactante. Para la reanudación de la lactancia se recomienda esperar los mismos periodos que para el cese de la anticoncepción en mujeres en edad fértil. La administración no afecta a la fertilidad, tampoco en hombres (62,64).

Pacientes de edad avanzada

No se detectaron diferencias generales de eficacia o seguridad en mayores de 65 años en comparación con pacientes más jóvenes. A pesar de ello, se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada por la elevada incidencia de infecciones en esta población (49–54).

Pacientes inmunodeprimidos

En estos pacientes se recomienda el uso de tratamientos tópicos, fototerapia y acitretina. Y solo considerar el uso de inmunosupresores, como agentes biológicos o ciclosporina, en casos de psoriasis severa recalcitrante y permanecer bajo vigilancia médica ante la posible aparición de infecciones (62,64).

Cirugía

En el caso de que los pacientes deban someterse a cirugía menor, sí pueden continuarse los tratamientos con anti-TNF α , pero en casos de cirugía mayor, ante la falta de evidencia, estos fármacos deben ser evitados. Se recomienda la suspensión del biológico de 3 a 5 semividas o un ciclo de tratamiento (lo que sea más largo) antes de la intervención. Tras la correcta cicatrización, y si no existe evidencia de infección, puede reintroducirse el tratamiento (62).

- Inmunogenicidad

Con infliximab, adalimumab y ustekinumab se ha observado la aparición de anticuerpos neutralizantes tras su administración, que se asocia con una falta o pérdida de eficacia y reacciones en el lugar de infusión o inyección (69–71). Su asociación con MTX reduce la formación de anticuerpos y, por tanto, la pérdida de eficacia (72). Con etanercept se producen anticuerpos no neutralizantes y transitorios que no afectan a su eficacia (71,73,74). El perfil de inmunogenicidad de secukinumab e ixekizumab es relativamente bajo, por lo que no es previsible que se asocie a pérdida de efectividad o problemas de seguridad a largo plazo (75–78).

- Interacciones

Como se ha mencionado anteriormente, no se recomienda la administración de vacunas vivas o atenuadas durante el tratamiento con un agente biológico. Su uso debe ser discontinuado de 4 a 8 semanas antes de la administración de la vacuna y no

administrarse hasta 2-3 semanas después, en función de la semivida de eliminación. El uso de vacunas inactivadas es seguro, pero se recomienda administrarlas 2 semanas antes de iniciar el tratamiento para asegurar una respuesta inmunitaria óptima. En población pediátrica se aconseja cumplir con el calendario vacunal antes de comenzar la terapia con biológicos. En el caso de anti-TNF, tampoco se recomienda el uso concomitante con anakinra o abatacept (otros inmunosupresores biológicos), porque aumenta el riesgo de padecer infecciones graves. Para ustekinumab, secukinumab, o infliximab no se han notificado interacciones. La combinación de fármacos biológicos antipsoriásicos o su asociación a ciclosporina, aumenta la inmunosupresión, por lo que no se recomienda. Tampoco debe asociarse a fototerapia, debido al aumento del riesgo de cáncer de piel. En cambio, la coadministración con MTX puede resultar beneficiosa en el caso de infliximab o adalimumab, ya que parece disminuir la formación de autoanticuerpos, y por tanto mantiene la efectividad de estas terapias y reduce las reacciones en el lugar de inyección (49–54).

- *Evaluación de la terapia*

Tras el inicio de la terapia con fármacos biológicos, debemos evaluar la respuesta al tratamiento teniendo en cuenta la reducción del PASI actual con respecto del PASI de base (inicial), el objetivo de tratamiento acordado, el control de las enfermedades concomitantes (ej. Artritis psoriásica o la enfermedad inflamatoria intestinal), los beneficios frente a los riesgos de la terapia continuada, y la adherencia y satisfacción del paciente con el tratamiento (62).

Se considera una respuesta mínima apropiada una reducción en un 50% o más sobre la severidad inicial de la enfermedad (PASI 50, o BSA en su defecto) o una mejora relevante física, psicológica o social (≥ 4 puntos de mejora en el DLQI o resolución del mal humor o bajo estado de ánimo). En caso de no alcanzar este objetivo o que la efectividad se pierda con el tiempo (fallo secundario), debemos considerar modificaciones en la terapia. Cuando la respuesta primaria al tratamiento sea inadecuada por una exposición insuficiente al fármaco (ej. Pacientes obesos, o aquellos con recaídas inter-dosis y/o si los niveles de fármaco se conocen y son subterapéuticos), se debe considerar escalado de dosis o reducción del intervalo de dosis, siempre teniendo en cuenta que esta práctica puede conllevar un aumento de los riesgos de infección o eventos adversos. Si el ajuste de la pauta no es posible o no resulta efectivo, debemos considerar la suspensión del tratamiento y su sustitución por otro tratamiento, incluyendo otro fármaco biológico. Lo mismo ocurre en caso de intolerancia o aparición de una contraindicación nueva al tratamiento. Si este segundo tratamiento biológico fallara, se debe reevaluar los factores modificables (ej. Peso o falta de adherencia), si la dosis es la adecuada, o se puede optimizar con terapia coadyuvante (metotrexato, terapia tópica o fototerapia) o sustituir de nuevo por otro biológico. En pacientes con artritis psoriásica

concomitante, antes de iniciar un tratamiento o de hacer cambios en la terapia, debemos considerar ambas enfermedades (54,68).

En los pacientes que mantienen una buena respuesta a largo plazo, puede plantearse una reducción de dosis o de la frecuencia de administración, incluso la interrupción del tratamiento (43). Aunque generalmente se recomienda el uso de terapia continua (ya que la suspensión aumenta el riesgo de rebrotes y puede haber pérdida de efectividad tras la reintroducción del mismo biológico o formación de anticuerpos frente al fármaco biológico), en algunos casos, por diversas razones, puede ser necesaria la suspensión temporal del tratamiento (80–85). Una revisión sistemática reciente reporta que, a excepción de infliximab, la interrupción temporal de un biológico es segura y en la mayoría de casos se recupera la efectividad del fármaco tras la reintroducción (86).

- *Transición entre terapias*

Antes de iniciar la terapia con un biológico, debemos considerar la necesidad de periodo de lavado o no. Si se proviene de terapia sistémica convencional, primeramente, se debe considerar la estabilidad de la enfermedad, y cuando la psoriasis está controlada se debe dejar un periodo de lavado de 1 mes antes de iniciar la terapia biológica. No se debe emplear periodo de lavado si se trata de MTX o si la psoriasis no está estable o cuyo rebrote pudiera ser severo o peligroso, en cuyo caso se debe racionalizar las dosis hasta la respuesta mínima antes de suspender el tratamiento y comenzar la terapia biológica. En la transición entre terapias biológicas, también se debe considerar la utilización de un mes de periodo de lavado entre terapias, o un ciclo de tratamiento entre la última dosis del primero y la fecha del nuevo.

Aunque los tratamientos biológicos para la psoriasis están planteados como terapias continuas, existen razones por las que se puede plantear una interrupción temporal del tratamiento, como intervenciones quirúrgicas, embarazo, viajes, o tratamiento antibiótico de infecciones no complicadas. Tras este periodo, dependiendo de la gravedad de la psoriasis, el tiempo transcurrido desde la última dosis o el número de dosis omitidas, puede plantearse utilizar o no dosis de inducción. Se debe considerar repetir la inducción si el paciente tiene un rebrote o han pasado más de 3-4 semividas desde la última dosis (87).

A pesar del amplio arsenal terapéutico disponible, la psoriasis sigue siendo una enfermedad infratratada. En 2014 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció la psoriasis como una enfermedad no contagiosa seria que afectaba innecesariamente a una gran cantidad de población debido a un diagnóstico tardío, un tratamiento inadecuado o inaccesibilidad a los tratamientos y la estigmatización, y adoptaron la resolución WHA 67.9, llamando a los esfuerzos multilaterales para sensibilizar y luchar contra el estigma (1).

2. OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Debido al carácter crónico de la enfermedad y el alto coste de las terapias biológicas, su utilización para el tratamiento de la psoriasis comporta un gasto importante para el sistema sanitario. Por ello, es necesaria la realización de estudios de coste-efectividad que garanticen la eficiencia de las terapias a la vez que mantengan la sostenibilidad del sistema. La realización de trabajos retrospectivos permite evaluar la efectividad, la tasa de persistencia y los costes reales asociados a estas terapias con la finalidad de optimizar los tratamientos de los pacientes. A su vez, este tipo de estudios resultan de gran utilidad para la elaboración de guías terapéuticas que faciliten la toma de decisiones clínicas.

Objetivo primario:

Evaluar la efectividad a largo plazo, la tasa de persistencia y la eficiencia de los fármacos biológicos de uso domiciliario utilizados en la práctica clínica real (etanercept, adalimumab, ustekinumab, secukinumab e ixekizumab).

Objetivos secundarios:

- Valorar el impacto de haber recibido algún otro fármaco biológico previo sobre la efectividad del tratamiento.
- Evaluar los motivos de suspensión de los tratamientos.
- Evaluar la seguridad a corto y largo plazo de los fármacos biológicos.
- Analizar los hábitos de optimización de pauta y valorar el efecto, en eficacia y en coste, de las reducciones o intensificaciones de dosis no contempladas en ficha técnica.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio analítico observacional retrospectivo de 10 años en el que se incluyeron todos los pacientes del servicio de dermatología del Hospital Universitario de La Plana de Vila-real con psoriasis moderada-grave. El Departamento de Salud de este hospital se encarga de prestar asistencia sanitaria a 33 municipios pertenecientes a las comarcas de La Plana Baixa y Alt y Baix Millars de la provincia de Castellón. En total suponían una población de 187.634 personas censadas según la Memoria de actividad de 2015, y con un número de tarjetas sanitarias de 189.292 en agosto 2014.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón (anexo 1), clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (referencia RSG-TNF-2015-01, anexo 2), y se realizó de acuerdo con la Declaración de Principios de Helsinki.

Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de psoriasis o artritis psoriásica tratados con fármacos biológicos de autoadministración subcutánea (adalimumab, etanercept, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab) durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2017.

Criterios de exclusión: Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes o tratamientos que no terminaran el periodo de inducción dentro del periodo de estudio o no asistieran a la segunda visita por el especialista para evaluar la primera respuesta al tratamiento (entre el tercer y cuarto mes de tratamiento). También aquellos cuyos datos objeto de estudio no estuvieran completos (PASI inicial o de respuesta, motivo de suspensión o dispensaciones en farmacia hospitalaria).

En el caso de que un paciente hubiera sido tratado con más de un fármaco biológico se consideraron como tratamientos independientes, para analizar el mayor número de terapias posible. El seguimiento de los tratamientos se llevó a cabo hasta que discontinuaron el uso de biológicos para la psoriasis, se alcanzó el final del estudio o se perdió el seguimiento del paciente.

Infliximab no se incluyó en el estudio puesto que es administrado por perfusión intravenosa directamente en el hospital y no se registran las dispensaciones del mismo modo que el resto a través de la unidad de farmacia de pacientes externos, lo cual añade mayor complejidad a la estimación de costes. Además, durante el periodo de estudio no se registró ningún paciente con psoriasis o artritis psoriásica con este tratamiento. Desde 2020 sí existe una presentación subcutánea de autoadministración de infliximab, aunque para el tratamiento de psoriasis las dos primeras dosis siguen administradas por perfusión intravenosa.

3.2. Obtención y procesamiento de datos

El listado de pacientes con diagnóstico de psoriasis o artritis psoriásica que habían sido tratados con terapias biológicas se obtuvo utilizando el programa informático del Servicio de Farmacia del hospital, así como la fecha de dispensación, cantidad y dosis retiradas por cada paciente periódicamente durante el periodo de estudio. Se obtuvieron los siguientes datos de la historia clínica: sexo, edad y peso al inicio del tratamiento, PASI diagnóstico (la primera vez que se le indicó un biológico para la psoriasis), PASI al inicio y a lo largo del tratamiento, concomitancia de APs, u otras enfermedades relacionadas, si habían recibido tratamientos previos con otros fármacos biológicos para la psoriasis (bio-experimentados) o si, por el contrario, se consideraban *naïve* (sin experiencia previa con ningún biológico para la psoriasis), cambios en la pauta o suspensión del tratamiento y, en tal caso, el motivo del mismo. También se anotó la necesidad de terapias coadyuvantes. Todos estos datos fueron recogidos y anonimizados en una tabla Excel, custodiado bajo la creación de un fichero de investigación autorizado por el Comité Ético de Investigación del Departamento de Salud de la Plana (anexo 3).

Se considera suspensión del tratamiento si transcurren más de 90 días desde la primera administración que se omite, es decir, 104 días para adalimumab, 97 para etanercept, 174 para ustekinumab, 120 para secukinumab y 118 para ixekizumab (88). Si un paciente discontinúa la toma menos de 90 días y reinicia el tratamiento con el mismo fármaco se considera como el mismo ciclo de tratamiento con intermitencias, y se contabilizan conjuntamente. En caso de cambiar de fármaco, hayan transcurrido o no 90 días, se consideran tratamientos distintos.

Los motivos de suspensión del tratamiento se clasificaron como: falta de efectividad inicial (fallo terapéutico primario, cuando no alcanza la respuesta adecuada en los primeros 4 meses de tratamiento), pérdida de efectividad (fallo terapéutico secundario, que tras haber sido efectivo inicialmente pierde la efectividad), falta de efectividad articular, evento adverso, remisión, necesidad de semivida del fármaco distinta por circunstancias vitales como perspectiva de embarazo o intervención quirúrgica programada, viaje o vacunación programados, traslado de centro, voluntad del paciente u otros motivos desconocidos.

3.3. Variables de estudio

Efectividad según PASI

Se valoró la efectividad de los tratamientos en términos de PASI. Como criterio para determinar el éxito de la terapia, se empleó el PASI75 o un PASI absoluto menor a 5. Se analizó la tasa de efectividad a los 3-4 meses del inicio del tratamiento, cuando se realiza la primera visita de seguimiento del tratamiento y todas las terapias han finalizado su

periodo de inducción; y también al año y a los 5 años del inicio del tratamiento. Debido a la fecha de inicio de algunos tratamientos, cercana al periodo de finalización del estudio, los periodos de seguimiento de algunas terapias no alcanzaron los plazos necesarios para la evaluación de su efectividad al año y a los 5 años de tratamiento. Por ello, en el análisis de efectividad a largo plazo eliminamos aquellos pacientes que, por inicio tardío de la terapia, no podían alcanzar dichos periodos de estudio a pesar de no haber discontinuado el tratamiento. De modo que solo se incluyeron en el análisis aquellas terapias cuyo tiempo de seguimiento alcanzaba el periodo de evaluación (1 y 5 años) y que denominamos como “tratamientos posibles”. Para la evaluación de la efectividad al año de tratamiento solo se tuvieron en cuenta terapias iniciadas antes del 1 de enero de 2017, y para la evaluación de la efectividad a los 5 años de tratamiento solo las iniciadas antes del 1 de enero de 2013.

Además, se analizaron los distintos niveles de respuesta a través del PASI medio, PASI 50, 75, 90 y 100 de los distintos fármacos, en función de si eran pacientes *naïve* o habían recibido biológicos previos al tratamiento y de qué tipo, y en función del peso.

Persistencia

Se calculó la persistencia al tratamiento. Esta se define como el tiempo durante el cual un paciente recibe un determinado fármaco, y se emplea en enfermedades crónicas como marcador indirecto de la efectividad de la terapia en general, puesto que sus resultados se relacionan con la eficacia, eventos adversos, tolerancia y las preferencias de clínicos y pacientes. Analizamos la persistencia media, el tiempo medio de persistencia y la tasa de persistencia al año y a los 5 años de tratamiento mediante curvas de supervivencia Kaplan-Meier. Además, se analizaron los motivos que llevaron a la interrupción del tratamiento.

Ajuste de pauta

Se comparó la frecuencia de administración real de los fármacos con la posología descrita en su ficha técnica, analizando el número de intensificaciones y reducciones, y el éxito (mantenimiento de la efectividad) y permanencia de las modificaciones.

Costes

Los costes se estimaron de acuerdo con el coste de compra (PVP + IVA) de diciembre 2017, extraído de la base de datos de dispensaciones del Servicio de Farmacia del hospital (tabla 4), y en función de las unidades retiradas por el paciente de la unidad de farmacia. Se calculó el coste anual por paciente y se comparó con el coste teórico según la pauta descrita en la ficha técnica del fármaco.

Tabla 4. Presentaciones y precios de los fármacos biológicos de autoadministración utilizados en el estudio.

Biológico	CN	Presentaciones	Coste/ud hospital 2017 (€)	PVP IVA/ud 2022 (€)
Adalimumab	709452	Humira 40 mg, 2 plumas precargadas solución inyectable 0,4 ml	442,17	563,78
Etanercept	655950	Enbrel 25 mg 4 jeringas precargadas solución inyectable 1 ml	101,14*	101,15
	655953	Enbrel 50 mg 4 jeringas precargadas solución inyectable 1 ml	202,29	190,37
	710130	Benepali 50 mg 4 plumas precargadas solución inyectable 1 ml	121,98	212,35
Ustekinumab	665779	Stelara 45 mg 1 jeringa precargada solución inyectable 0,5 ml	2470,59	2915,40
	713432	Stelara 90 mg 1 jeringa precargada solución inyectable 1 ml	2471,17	3282,15
Secukinumab	705433	Cosentyx 150 mg 2 plumas precargadas solución inyectable 1 ml	391,11	623,49
Ixekizumab	711212	Taltz 80 mg 2 plumas precargadas solución inyectable 1 ml	761,18	1079,47

Coste unitario de las presentaciones dispensadas por la unidad de farmacia hospitalaria según coste de adquisición del hospital con IVA incluido en diciembre de 2017; y según la base de datos de medicamentos BotPlus2.0 a fecha de julio de 2022 (<https://botplusweb.farmaceuticos.com/>). *Precio de octubre de 2017.

Eficiencia

Se determinó la eficiencia al año de tratamiento empleando el coste por persistencia y la ratio de coste-efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés de *Incremental Cost Effectiveness Ratio*). El coste por persistencia se calcula al dividir el coste anual por la tasa de persistencia al año de tratamiento. El ICER se calcula mediante la siguiente fórmula matemática: $ICER = (C1 - C2) / (E1 - E2)$, donde C1 y E1 son el coste y efectividad en el grupo de tratamiento a comparar y C2 y E2 el coste y efectividad en el grupo tomado como referencia. Como parámetro de efectividad se emplea la tasa de persistencia al tratamiento, sinónimo del éxito del tratamiento. Calculamos el ICER al año de tratamiento mediante la tasa de persistencia al año y el coste anual de cada fármaco.

3.4. Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha llevado a cabo en Microsoft Office Excel 2016 y el programa IBM SPSS Statistics 26. Para los datos cuantitativos se han calculado los parámetros descriptivos estándar: media y desviación estándar (DE); y las variables cualitativas se representaron en valor absoluto y porcentaje. El estudio de la normalidad de las distribuciones se ha realizado con la prueba de ajuste de Kolmogorov-Smirnov para grupos de más de 50 pacientes, o de Shapiro-Wilk para grupos de 50 pacientes o menos. El contraste de medias se ha realizado mediante un análisis de la varianza (ANOVA) con

un factor para variables con distribución normal, o la prueba de Kruskal-Wallis en caso contrario. La distribución de las variables cualitativas se analizó mediante un análisis de tabulación cruzada. Las tablas de frecuencia se compararon mediante el test Chi-cuadrado y la prueba Z de comparación de proporciones de columna con corrección de Bonferroni. Las tasas de persistencia se estimaron usando el método Kaplan-Meier (análisis de supervivencia), considerando el total de días de tratamiento en curso y la dosis suministrada por el servicio de farmacia. Las curvas se compararon utilizando la prueba de Mantel-Cox (Log Rank test). Para todas las pruebas se aceptó un nivel de significación $p < 0,05$ en contraste bilateral.

4. RESULTADOS

4.1. Características poblacionales

Al inicio del estudio se recopilaron los datos de 164 pacientes con diagnóstico de psoriasis moderada-grave que recibieron un total de 274 terapias con fármacos biológicos durante el periodo evaluado. De los 164 pacientes iniciales, se eliminaron 3 por tener únicamente una dispensación registrada y ninguna visita de seguimiento, 4 por no terminar la inducción dentro del periodo de estudio, y 3 por falta de datos, quedando 154 pacientes en el estudio (los pacientes excluidos representan un 6% del total de la población estudiada). De las 274 terapias biológicas, 5 se eliminaron por tener sólo una dispensación registrada y ninguna visita de seguimiento, 7 por no terminar la inducción dentro del periodo de estudio, y 7 por falta de datos. Las terapias excluidas representan un 6,9% de la población, restando en el estudio un total de 255 terapias a evaluar, cuyas características se describen en la tabla 5. El fármaco más prescrito fue ustekinumab (46%, figura 3) y en segundo lugar adalimumab y etanercept (24 y 22%). Secukinumab fue prescrito en un 7% de las terapias, y solamente recopilamos un tratamiento con ixekizumab, por lo que los resultados que obtenidos con este último fármaco no pudieron ser analizados y puestos en valor.



Figura 3. Frecuencia de prescripción según biológico. ADA: adalimumab; ETN: etanercept; UST: ustekinumab; SEC: secukinumab; IXE: ixekizumab.

En todos los grupos hay una relación mayor de hombres respecto a mujeres, excepto para adalimumab, dónde ambos grupos están equiparados. La edad media de inicio se sitúa a partir de los 40 en todos los grupos y el peso medio es de 78 kg. Aunque no se observan diferencias significativas, el grupo con mayor número de pacientes con un

Tabla 5. Características descriptivas de la población de estudio según terapia biológica administrada.

	ADA	ETN	UST	SEC	IXE	TOTAL	p
N (% total)	61 (24)	57 (22)	118 (46)	18 (7)	1 (0,4)	255 (100)	-
Hombres (%)	30 (49)	35 (61)	82 (70)	10 (56)	-	157 (62)	NS
Mujeres (%)	31 (51)	22 (39)	36 (31)	8 (44)	1 (100)	98 (38)	
Edad inicio (DE)	44,0 (13,8)	43,4 (13,0)	42,8 (12,9)	43,8 (10,7)	68,0 (0)	43,4 (13,0)	NS
Peso inicio (DE)	78,2 (17,1)	76,5 (18,3)	80,1 (16,2)	79,6 (14,6)	65,0 (0)	78,7 (16,8)	NS
Peso hombre (DE)	81,0 (12,9)	83,8 (14,0)	84,7 (14,8)	85,5 (11,7)	-	83,9 (14,1)	NS
Peso mujer (DE)	75,4 (19,9)	65,1 (18,4)	69,4 (14,1)	72,3 (14,5)	65,0 (0)	70,5 (17,5)	NS
Peso <100 kg (%)	54 (88,5)	52 (91,2)	106 (89,8)	15 (83,3)	1 (100)	228 (89,4)	NS
Peso ≥100 kg (%)	7 (11,5)	5 (8,8)	12 (10,2)	3 (16,7)	-	27 (10,6)	
PASI inicio (DE)	13,5 (11,6)	13,3 (11,3)	15,0 (16,6)	14,1 (16,6)	10,4 (0)	14,2 (12,0)	NS
PASI diagnóstico (DE)	14,7 (9,6)	13,7 (11,1)	17,0 (11,9)	13,6 (7,9)	20,0 (0)	15,5 (11,0)	NS
APs (%)	37 (61)	23 (40)	24 (20)	8 (44)	1 (100)	93 (37)	<0,001
Otras enfermedades* (%)	3 (5)	2 (4)	5 (4)	-	-	10 (4)	NS
Tratamiento concomitante (%)	10 (16)	12 (21)	17 (14)	5 (28)	-	44 (17)	NS
Naïve (%)	19 (31)	45 (79)	66 (56)	6 (33)	-	136 (53)	<0,001
1 bio. previo (%)	32 (52)	10 (18)	30 (25)	4 (22)	-	76 (30)	<0,001
>1 bio. previos (%)	10 (16)	2 (4)	22 (19)	8 (44)	-	42 (17)	

Las variables cualitativas se presentan en valor absoluto y porcentaje del total de pacientes (% total) o del total de tratamientos con ese fármaco (%). Las variables cuantitativas se presentan con la media y su desviación estándar (DE). *Otras enfermedades relacionadas con el estado inflamatorio sistémico. N: número de tratamientos; APs: artritis psoriásica; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; UST: ustekinumab; SEC: secukinumab; IXE: ixekizumab; N: número de tratamientos. En el análisis de significancia no se tuvo en cuenta el grupo ixekizumab. NS: diferencias no significativas ($p>0,05$).

peso igual o superior a 100 kg es ustekinumab (12/27, un 44% de los pacientes totales con peso ≥ 100 kg), el único tratamiento del estudio que cuenta con una pauta específica para este tipo de pacientes. Casi el 40% de los casos (contabilizando los diferentes tratamientos administrados a un mismo paciente como independientes) padecían a su vez artritis psoriásica y un 4% presentaban otra enfermedad concomitante relacionada con la psoriasis o la inflamación sistémica asociada (entre ellas: enfermedad de Crohn, uveítis, colitis ulcerosa, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática, enfermedad de Bençet y granulomatosis de Wegener). La frecuencia de artritis psoriásica resultó variable dentro de los grupos, siendo notablemente superior en el grupo de tratados con adalimumab (>60%), entre 40 y 45% para etanercept y secukinumab, y solo un 20% para

ustekinumab. El 17% de los casos necesitaron tratamiento coadyuvante, de los cuales más de la mitad se complementó con metotrexato. En segundo lugar, el tratamiento concomitante más empleado fueron los corticoides tópicos combinados o no con análogos de la vitamina D (Decloban®, Clobex®, Daivobet®, Enstilar®). Etanercept resultó ser el fármaco más elegido como primera terapia biológica (79% de pacientes *naive*), es decir, que no habían recibido ningún tratamiento biológico previo para la psoriasis. El 56% de los pacientes con ustekinumab eran *naive*, y alrededor del 30% de adalimumab y secukinumab. El 52% de los pacientes con adalimumab habían recibido previamente 1 fármaco biológico, principalmente etanercept (35%, tabla 6). De los pacientes con etanercept el 18% habían recibido tratamiento anterior con el mismo fármaco. Entre los pacientes con ustekinumab el 25% habían recibido un fármaco biológico anteriormente y el 14% dos fármacos biológicos. El 36% de los tratamientos con ustekinumab había recibido anteriormente, un anti-TNF α y un 15% ya había recibido anteriormente ustekinumab. Los tratamientos con secukinumab son los que más biológicos anteriores habían recibido (44% habían recibido dos o más tratamientos biológicos previos).

Tabla 6. Tratamientos que habían recibido terapia biológica para la psoriasis previamente, en función del fármaco biológico previo o del mecanismo de acción.

Biológico previo (%)	ADA N=61	ETN N=57	UST N=118	SEC N=18	IXE N=1	TOTAL N=255	p
ADA	12 (19,7)	4 (7,0)	21 (17,8)	8 (44,4)	1 (100)	46 (18,0)	0,004
ETN	35 (57,4)	10 (17,5)	36 (30,5)	7 (38,9)	1 (100)	89 (34,9)	<0,001
UST	4 (6,6)	-	18 (15,3)	7 (38,9)	1 (100)	30 (11,8)	<0,001
INF	1 (1,6)	-	2 (1,7)	1 (5,6)	-	4 (1,6)	NS
SEC	1 (1,6)	-	3 (2,5)	-	1 (100)	5 (2,0)	NS
IXE	-	-	-	-	-	-	-
Según mecanismo de acción (%):							
TNF	40 (65,6)	12 (21,1)	42 (35,6)	10 (55,6)	1 (100)	105 (41,2)	<0,001
IL12/23	4 (6,6)	-	18 (15,3)	7 (38,9)	1 (100)	30 (11,8)	<0,001
IL17A	1 (1,6)	-	3 (2,5)	-	1 (100)	5 (2,0)	NS

Número de tratamientos y porcentaje (n (%)) que habían recibido terapia biológica para la psoriasis previamente, en función del fármaco y del mecanismo de acción. En el análisis de significancia no se tuvo en cuenta el grupo ixekizumab. N: número de tratamientos; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; UST: ustekinumab; SEC: secukinumab; IXE: ixekizumab; NS: diferencias no significativas ($p>0,05$).

4.2. Efectividad como PASI

Analizamos la efectividad de los tratamientos a corto plazo (3-4 meses), al año y a los 5 años del inicio del tratamiento. Se corroboró la elevada efectividad de todos los tratamientos a corto plazo, ya que casi el 90% de los tratamientos alcanzaron un PASI

75 o mantuvieron un PASI absoluto por debajo de 5, y en todas las cohortes más del 70% resultaron efectivos (tabla 7). Los tratamientos con mayor efectividad resultaron ser adalimumab y ustekinumab, con más del 90% de efectividad a corto plazo y más del 60% al año de tratamiento.

Tabla 7. Efectividad de los tratamientos biológicos para la psoriasis en el tiempo.

		ADA N=61	ETN N=57	UST N=118	SEC N=18	IXE N=1	TOTAL N=255	<i>p</i>
3-4 meses	No llegan	4 (7)	6 (11)	1 (1)	3 (17)	0 (0)	14 (5)	A-E <0,05 Resto NS
	Efectivos	57 (93)	45 (79)	110 (93)	13 (72)	1 (100)	226 (89)	
	Inefectivos	0 (0)	6 (11)	7 (6)	2 (11)	0 (0)	15 (9)	
1 año	No llegan	20 (33)	27 (47)	41 (35)	11 (61)	1 (100)	100 (39)	NS
	Efectivos	38 (62)	27 (47)	76 (64)	7 (39)	0 (0)	148 (58)	
	Inefectivos	3 (5)	3 (5)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	7 (3)	
5 años	No llegan	51 (20)	51 (89)	100 (85)	18 (100)	1 (100)	221 (87)	NS
	Efectivos	10 (16)	6 (11)	16 (14)	0 (0)	0 (0)	32 (13)	
	Inefectivos	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	

Número y porcentaje (%) de tratamientos efectivos, inefectivos y que no llegan a los 3-4 meses, al año y a los 5 años de tratamiento según fármaco. Consideramos efectivo si alcanza PASI75 o mantiene PASI < 5. En el análisis de significancia no se tuvo en cuenta el grupo ixekizumab. N: número de tratamientos; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; UST: ustekinumab; SEC: secukinumab; IXE: ixekizumab; NS: diferencias no significativas ($p>0,05$).

De entre los 15 tratamientos que resultaron inefectivos a corto plazo, 6 de ellos resultaron efectivos al año, incluso dos de ellos mantenían su efectividad a los 5 años. A pesar de ello, según los resultados obtenidos, la efectividad parece disminuir en el tiempo, aunque hay que destacar que la mayoría de los tratamientos no llegan a periodos de estudio tan prolongados, debido a diferentes causas, no necesariamente relacionadas con su efectividad. Además, si tenemos en cuenta la fecha de inicio, no todos los tratamientos alcanzan los tiempos de evaluación. Sólo el 85% de los pacientes iniciaron sus tratamientos antes de 2017, y por tanto serían susceptibles de llegar a un año de seguimiento (“tratamientos posibles”). Y solo el 38% se iniciaron antes de 2013 y podrían llegar a los 5 años de seguimiento. Como se observa en la figura 4, en todos los grupos, más del 80% de los tratamientos no llegaron a los 5 años, y en el caso de secukinumab e ixekizumab, los últimos en salir al mercado, ningún tratamiento alcanzó los 5 años. Al corregir la efectividad a largo plazo en función del total de “tratamientos posibles” para ese periodo de seguimiento (tabla 8, figura 5), ustekinumab resultó el tratamiento más efectivo, con una efectividad superior al 80% al año de tratamiento y por encima del 50% a los 5 años de tratamiento, aunque las diferencias solo resultaron estadísticamente significativas en comparación con etanercept, cuya efectividad resultó la más baja.

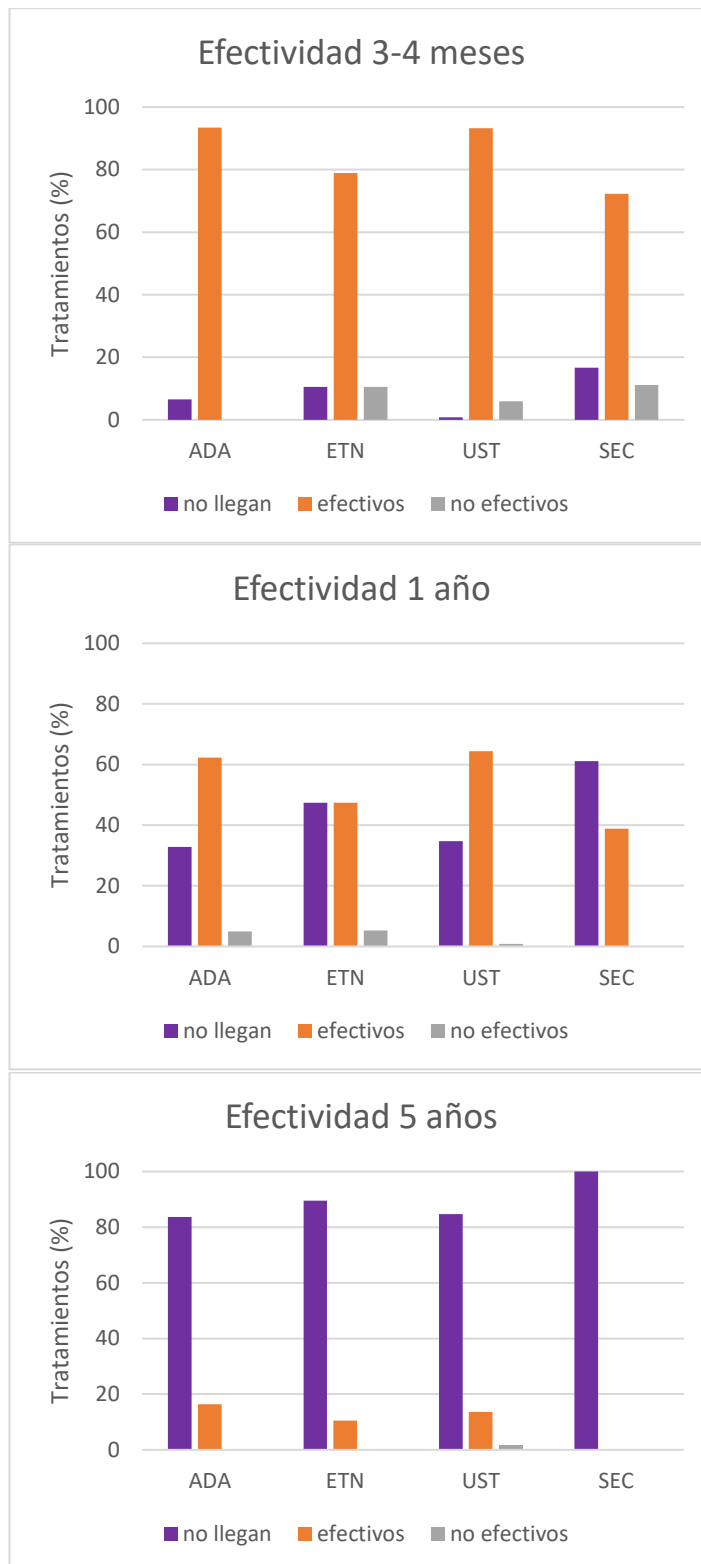


Figura 4. Efectividad de los tratamientos biológicos para la psoriasis en el tiempo. Porcentaje de tratamientos efectivos, no efectivos y que no llegan a los 4 meses, al año y a los 5 años de tratamiento según fármaco. ADA: adalimumab; ETN: etanercept; UST: ustekinumab; SEC: secukinumab; IXE: ixekizumab. Consideramos efectivo si alcanza PASI75 o mantiene PASI < 5.

Tabla 8. Efectividad entre los “tratamientos posibles” según fármaco y tiempo transcurrido.

	ADA n/N (%)	ETN n/N (%)	UST n/N (%)	SEC n/N (%)	IXE n/N (%)	TOTAL n/N (%)	<i>p</i>
3-4 meses	57/61 (93)	45/57 (79)	110/118 (93)	13/18 (72)	1/1 (100)	226/255 (89)	A-U NS E-S NS resto <0,05
1 año	38/56 (68)	27/54 (50)	76/94 (81)	7/12 (58)	-	148/216 (69)	E-U <0,05 resto NS
5 años	10/31 (32)	6/36 (17)	16/31 (52)	-	-	32/98 (33)	E-U <0,05 resto NS

Número de tratamientos efectivos (n) sobre el total de tratamientos (N) y porcentaje (%) respecto a los que podrían haber alcanzado ese periodo de seguimiento (“tratamientos posibles”) en función del tratamiento biológico. Consideramos efectivo si alcanza PASI75 o mantiene PASI < 5. En el análisis de significancia no se tuvo en cuenta el grupo ixekizumab. ADA: adalimumab; ETN: etanercept; UST: ustekinumab; SEC: secukinumab; IXE: ixekizumab; NS: diferencias no significativas ($p>0,05$).

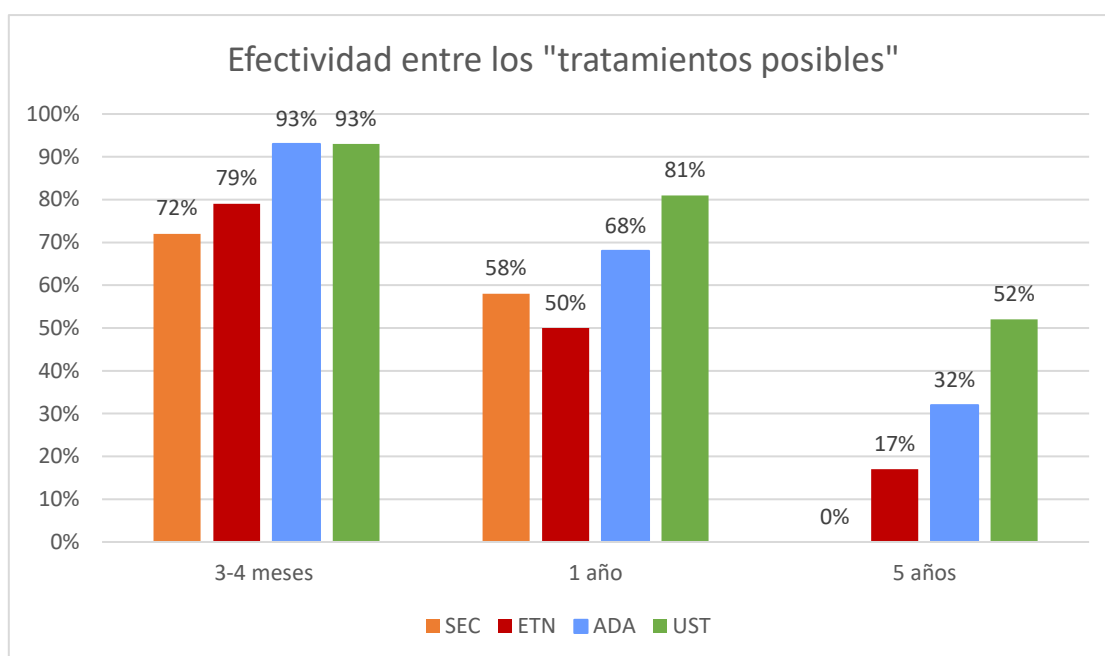


Figura 5. Efectividad entre los “tratamientos posibles”. Porcentaje de tratamientos efectivos (alcanzan PASI 75 o mantienen un PASI < 5) respecto a los que podrían haber alcanzado ese periodo de seguimiento (“tratamientos posibles”) en función del tratamiento biológico. ADA: adalimumab; ETN: etanercept; UST: ustekinumab; SEC: secukinumab; IXE: ixekizumab.

Si tenemos en cuenta la reducción de PASI (tablas 9 y figura 6) los tratamientos con mayor efectividad resultaron ser adalimumab y ustekinumab, con una reducción de PASI media alrededor de 90 al año y a los 5 años de tratamiento. Incluso más del 40% de los pacientes alcanzaron PASI 100 al año, y el alrededor del 15% a los 5 años.

También distinguimos la efectividad en función de si el paciente era *naïve* o ya había recibido algún tratamiento biológico previamente (tabla 10). En la tabla 11 observamos que haber recibido uno o más tratamientos biológicos previo no parece afectar a la

efectividad del tratamiento y la efectividad en algunos casos es incluso mayor que en el grupo *naive*. No se observó ninguna diferencia significativa en cuanto al mecanismo de acción del biológico previo. La efectividad a corto plazo es muy elevada independientemente del fármaco administrado anteriormente, y en cuanto a la efectividad al año de tratamiento solo encontramos una menor efectividad respecto al grupo *naive* en los tratamientos con adalimumab que anteriormente habían recibido ustekinumab, aunque el número de pacientes es muy limitado. Tampoco se observó ninguna diferencia en cuanto al peso (tabla 12).

Tabla 9. Respuesta según reducción de PASI a los 4 meses, 1 y 5 años de tratamiento según fármaco.

Respuesta		ADA	ETN	UST	SEC	IXE	TOTAL	<i>p</i>
Reducción de PASI medio (DE)	3-4 m	84 (36)	81 (25)	84 (34)	63 (50)	100 (0)	83 (34)	0,026
	1 a	90 (19)	79 (17)	93 (14)	63 (78)	-	88 (24)	<0,001
	5 a	95 (6)	88 (6)	89 (13)	-	-	91 (11)	NS
PASI 50 n/N (%)	3-4 m	53/61 (87)	46/57 (81)	108/118 (92)	11/18 (61)	1/1 (100)	219/255 (86)	0,004
	1 a	39/56 (70)	29/54 (54)	76/94 (81)	6/12 (50)	0/0 (-)	150/216 (69)	0,003
	5 a	10/31 (32)	6/36 (17)	17/31 (55)	0/0 (-)	0/0 (-)	33/98 (34)	0,004
PASI 75 n/N (%)	3-4 m	49/61 (80)	38/57 (67)	98/118 (83)	11/18 (61)	1/1 (100)	197/255 (77)	0,031
	1 a	37/56 (66)	20/54 (37)	73/94 (78)	6/12 (50)	0/0 (-)	136/216 (63)	<0,001
	5 a	10/31 (32)	6/36 (17)	16/31 (52)	0/0 (-)	0/0 (-)	32/98 (33)	0,010
PASI 90 n/N (%)	3-4 m	41/61 (67)	26/57 (46)	71/118 (60)	5/18 (28)	1/1 (100)	144/255 (57)	0,007
	1 a	31/56 (55)	13/54 (24)	60/94 (64)	4/12 (33)	0/0 (-)	108/216 (50)	<0,001
	5 a	8/31 (26)	2/36 (6)	12/31 (39)	0/0 (-)	0/0 (-)	22/98 (22)	0,004
PASI 100 n/N (%)	3-4 m	21/61 (34)	9/57 (16)	46/118 (39)	4/18 (22)	1/1 (100)	81/255 (32)	0,014
	1 a	23/56 (41)	1/54 (2)	41/94 (44)	3/12 (25)	0/0 (-)	68/216 (32)	<0,001
	5 a	5/31 (16)	0/36 (0)	4/31 (13)	0/0 (-)	0/0 (-)	9/98 (9)	A-U NS

N: número de “tratamientos posibles” (que podrían haber alcanzado ese periodo de seguimiento). ADA: adalimumab; ETN: etanercept; UST: ustekinumab; SEC: secukinumab; IXE: ixekizumab; a: años; m: meses; NS: diferencias no significativas ($p>0,05$). En el análisis de significancia no se tuvo en cuenta el grupo ixekizumab.

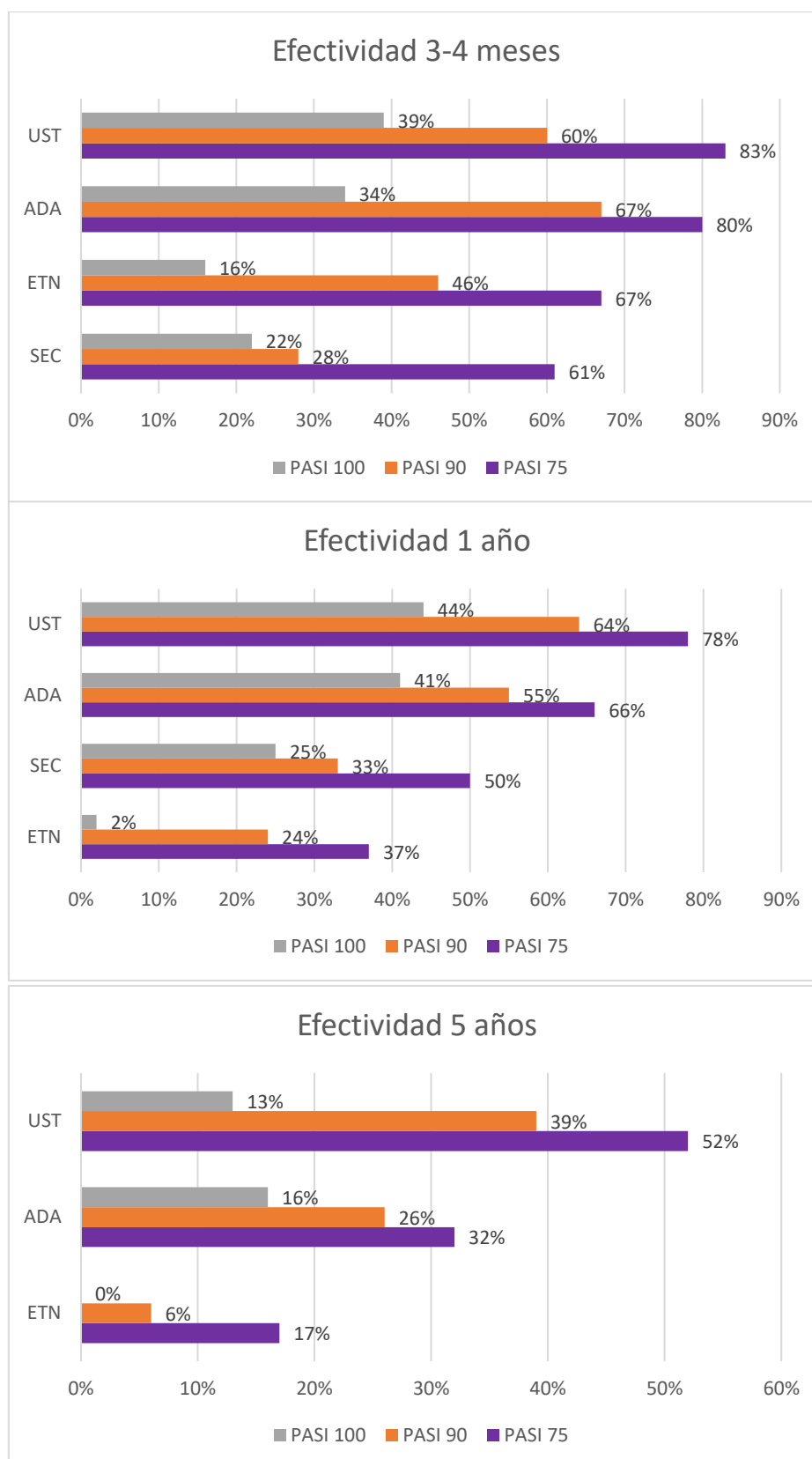


Figura 6. Respuesta PASI a los tratamientos biológicos en función del tiempo. Los tratamientos se muestran en orden decreciente de efectividad. Porcentaje (%) de tratamientos que alcanzan una reducción de PASI por encima del 75, 90 y 100%, a los 3-4 meses, al año y a los 5 años del inicio del tratamiento, según fármaco sobre los tratamientos “posibles”. ADA: adalimumab; ETN: etanercept; UST: ustekinumab; SEC: secukinumab.

Tabla 10. Tratamientos efectivos según si han recibido o no terapia biológica anterior.

		ADA	ETN	UST	SEC	IXE	TOTAL
3-4 meses n/N (%)	Naive	18/19 (95)	34/45 (76)	63/66 (96)	4/6 (67)	-	119/136 (88)
	1 bio. previo	30/32 (94)	10/10 (100)	28/30 (93)	3/4 (75)	-	71/76 (93)
	≥2 bio. previo	9/10 (90)	1/2 (50)	19/22 (86)	6/8 (75)	1/1 (100)	36/43 (84)
	p	NS	NS	NS	NS	-	NS
1 año n/N* (%)	Naive	12/18 (67)	21/43 (49)	42/51 (64)	2/3 (67)	-	77/115 (67)
	1 bio. previo	21/29 (72)	6/9 (67)	20/24 (67)	3/3 (100)	-	50/65 (77)
	≥2 bio. previo	5/9 (56)	0/2 (0)	14/19 (74)	2/6 (33)	-	21/36 (58)
	p	NS	NS	NS	NS	-	1-≥2 = 0,05 Resto NS

Consideramos efectivo si alcanza PASI75 o mantiene PASI < 5. N: Número de tratamientos total; N*: número de “tratamientos posibles”; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; UST: ustekinumab; SEC: secukinumab; IXE: ixekizumab; NS: diferencias no significativas ($p>0,05$). En el análisis de significancia no se tuvo en cuenta el grupo ixekizumab.

Tabla 11. Tratamientos efectivos según tipo de terapia biológica anterior recibida.

		Biológico previo	ADA	ETN	UST	SEC	IXE	TOTAL
3-4 meses	naive		18/19 (95)	34/45 (76)	63/66 (96)	4/6 (67)	-	119/136 (88)
	ADA		11/12 (92)	3/4 (75)	18/21 (86)	6/8 (75)	1/1 (100)	39/46 (85)
	ETN		33/35 (94)	9/10 (90)	32/36 (89)	5/7 (71)	1/1 (100)	80/89 (90)
	UST		4/4 (100)	-	18/18 (100)	6/7 (86)	1/1 (100)	29/30 (97)
	INF		0/1 (0)	-	2/2 (100)	0/1 (0)	-	2/4 (50)
	SEC		1/1 (100)	-	1/3 (33)	-	1/1 (100)	3/5 (60)
1 año	naive		12/18 (67)	21/43 (49)	42/51 (82)	2/3 (67)	-	77/115 (67)
	ADA		5/9 (56)	2/4 (50)	12/17 (71)	3/6 (50)	-	22/36 (61)
	ETN		24/34 (70)	4/9 (44)	24/31 (77)	2/6 (33)	-	54/80 (68)
	UST		1/3 (33)	-	15/17 (88)	3/4 (75)	-	19/24 (79)
	INF		-	-	-	0/1 (0)	-	0/1 (0)
	SEC		0/1 (0)	-	-	-	-	0/1 (0)
según mecanismo de acción								
3-4 meses	TNF		37/40 (93)	11/12 (92)	38/42 (91)	8/10 (80)	1/1 (100)	95/105 (91)
	IL12/23		4/4 (100)	-	18/18 (100)	6/7 (86)	1/1 (100)	29/30 (97)
	IL17A		1/1 (100)	-	1/3 (33)	-	1/1 (100)	3/5 (60)
1 año	TNF		25/36 (69)	6/11 (55)	28/35 (80)	4/8 (50)	-	63/90 (70)
	IL12/23		1/3 (33)	-	15/17 (88)	3/4 (75)	-	19/24 (79)
	IL17A		0/1 (0)	-	-	-	-	0/1 (0)

Número de tratamientos efectivos (n) respecto al total (N) y porcentaje (%) a los 3-4 meses y al año de tratamiento según si han recibido o no terapia biológica anterior, sobre los tratamientos “posibles”. Consideramos efectivo si alcanza PASI75 o mantiene PASI < 5. ADA: adalimumab; ETN: etanercept; UST: ustekinumab; SEC: secukinumab; IXE: ixekizumab.

Tabla 12. Tratamientos efectivos según peso.

	ADA	ETN	UST	SEC	IXE	TOTAL
3-4 meses						
<100 kg	51/54 (94) _a	42/52 (81) _a	99/106 (93) _a	11/15 (73) _a	1/1 (100) _a	204/228 (90)
≥100 kg	6/7 (86) _a	3/5 (60) _a	11/12 (92) _a	2/3 (67) _a	-	22/27 (82)
1 año						
<100 kg	34/49 (69) _{a, b}	26/49 (53) _{a, b}	69/86 (80) _b	6/11 (55) _a	-	135/195 (69)
≥100 kg	4/7 (57) _{a, b}	1/5 (20) _{a, b}	7/8 (88) _b	1/1 (100) _a	-	13/21 (62)

Número de tratamientos efectivos (n) respecto al total (N) y porcentaje (%) a los 3-4 meses y al año de tratamiento según peso, sobre los tratamientos “posibles”. Consideramos efectivo si alcanza PASI75 o mantiene PASI < 5. ADA: adalimumab; ETN: etanercept; UST: ustekinumab; SEC: secukinumab; IXE: ixekizumab. Cada letra del subíndice (a, b) denota un subconjunto de fármacos cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí ($p>0,05$).

4.3. Persistencia

A continuación, analizamos la persistencia al tratamiento, mediante curvas de supervivencia Kaplan-Meier (figuras 7-9, tabla 13). La tasa de persistencia al año de tratamiento fue casi del 70%, y a los 5 años de tratamiento casi el 40%. Tan solo se mostraron diferencias significativas en las curvas diferenciadas por sexo y por fármaco administrado, en cambio no se observaron diferencias significativas en cuanto a la coexistencia de artritis psoriásica, ser *naïve* para fármacos biológicos para la psoriasis, o tener un peso mayor a 100 kg. En ellas observamos una mayor persistencia de hombres frente a mujeres, y de ustekinumab respecto al resto, y durante los 5 primeros años una mayor persistencia de adalimumab sobre etanercept. Hasta el primer año de tratamiento la persistencia de etanercept y secukinumab fueron similares. Si dentro de los diferentes grupos estratificamos los pacientes en *naïve* o no, todavía observamos más diferencias y una mayor persistencia de los tratamientos con ustekinumab y adalimumab en el grupo de pacientes *naïve*, mientras que en el grupo no *naïve*, la persistencia en general era menor y las diferencias entre grupos no resultaron significativas. Por contra, la persistencia de etanercept en el grupo no *naïve*, resultó ser mayor que la del grupo *naïve*. Si estratificamos los grupos por sexo, observamos que en el grupo tratado con ustekinumab, al contrario que en líneas generales, las mujeres tenían una mejor persistencia que los hombres.

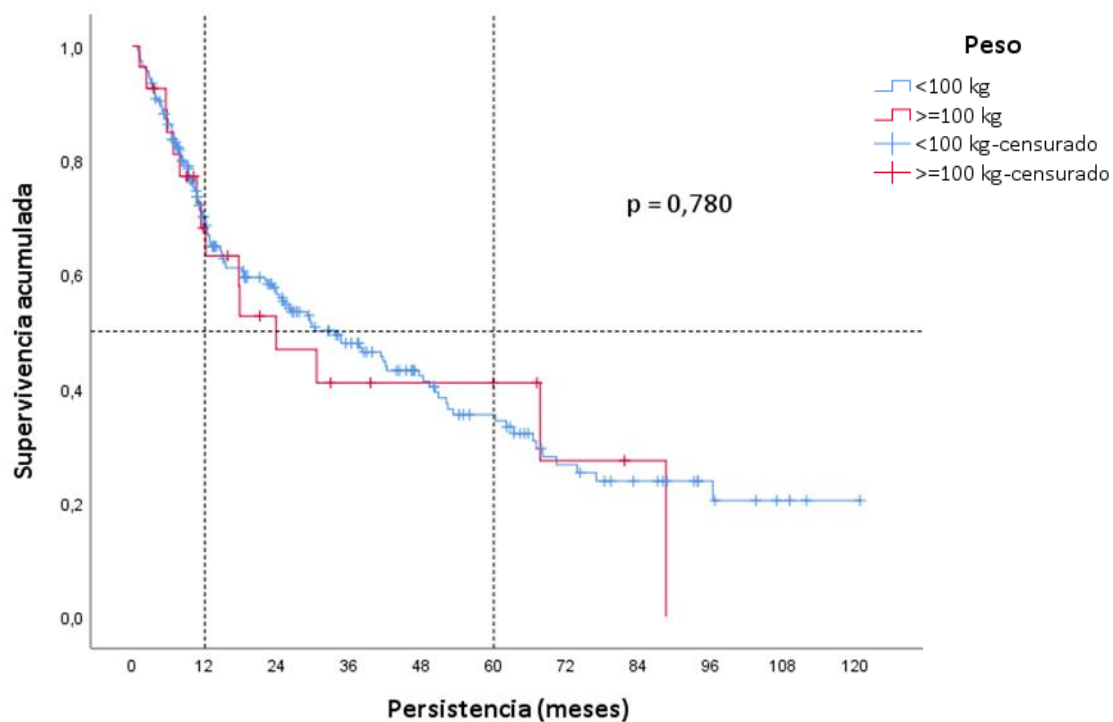
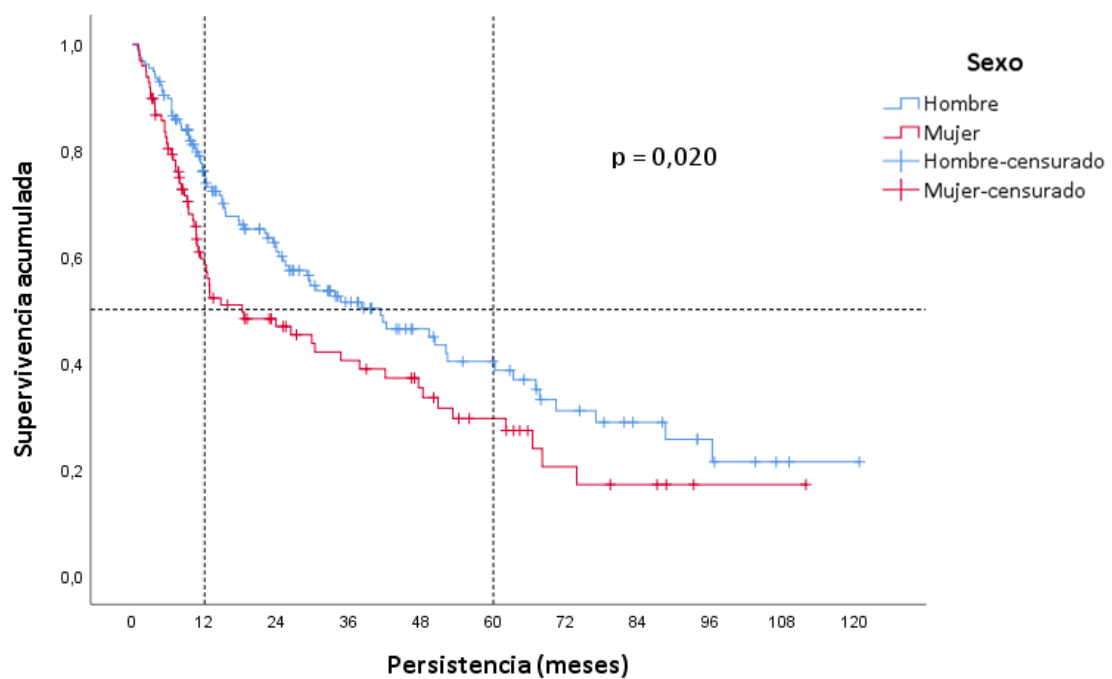


Figura 7. Gráficas de supervivencia Kaplan-Meier en función del sexo y el peso. Censurado: caso que finaliza el estudio sin que se suceda el evento (la suspensión).

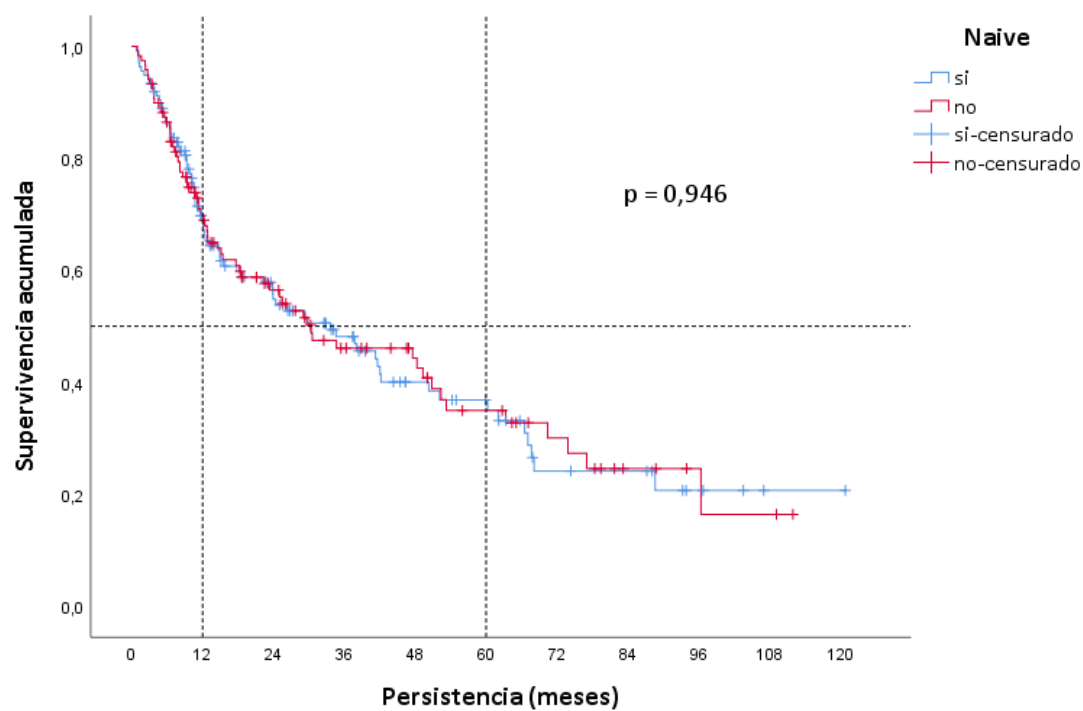
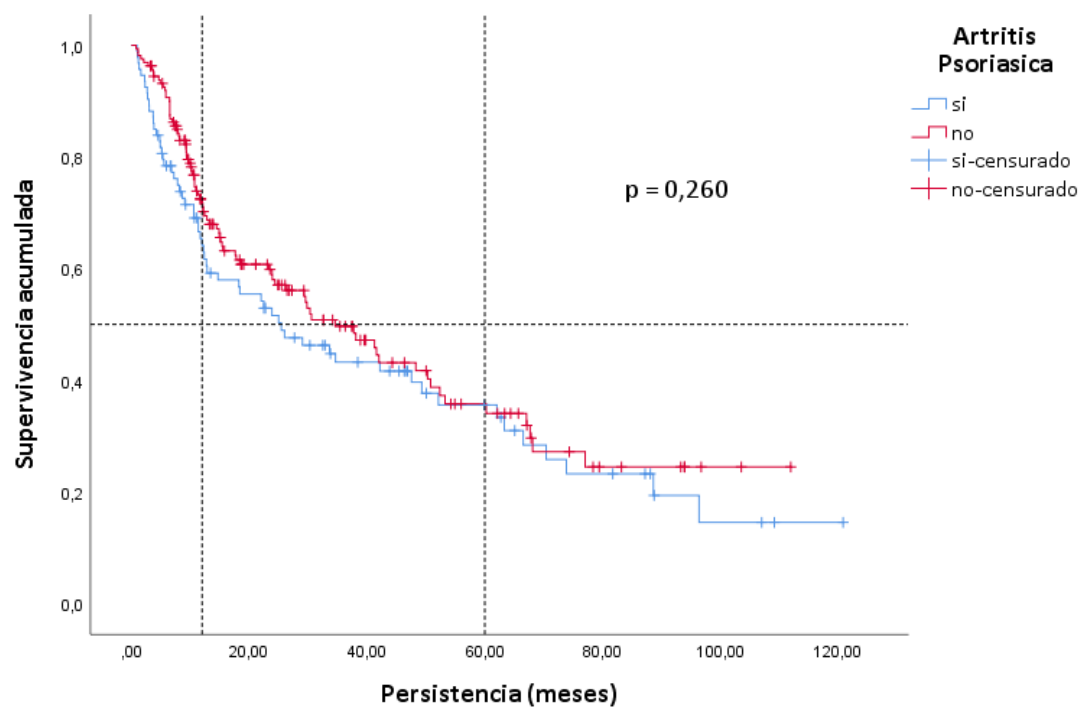


Figura 8. Gráficas de supervivencia Kaplan-Meier si presentan artritis psoriásica o si son *naive* para biológicos para la psoriasis. Censurado: caso que finaliza el estudio sin que se suceda el evento (la suspensión).

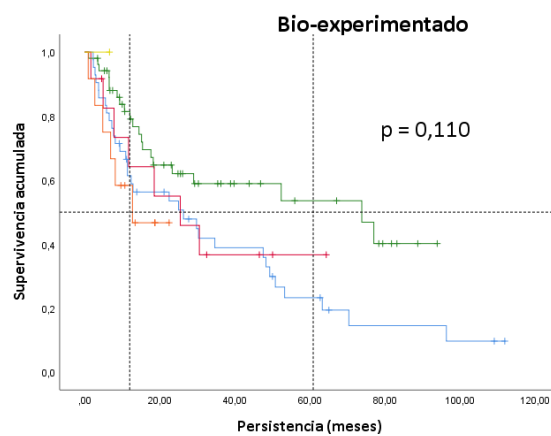
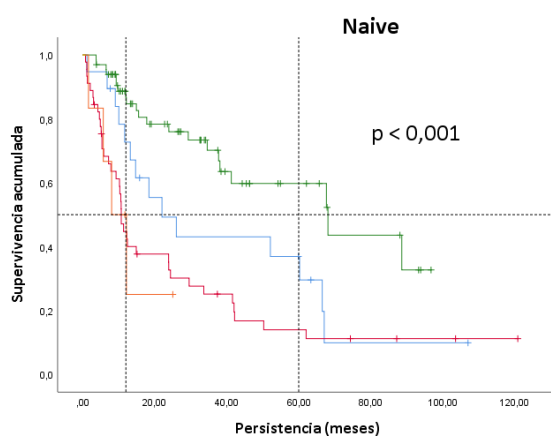
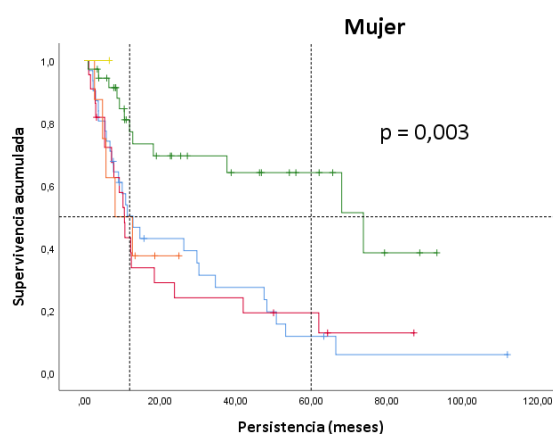
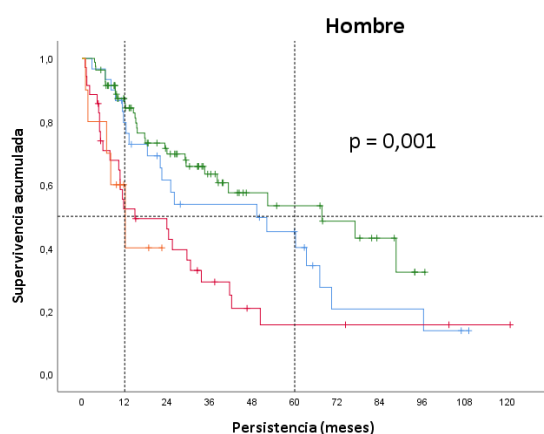
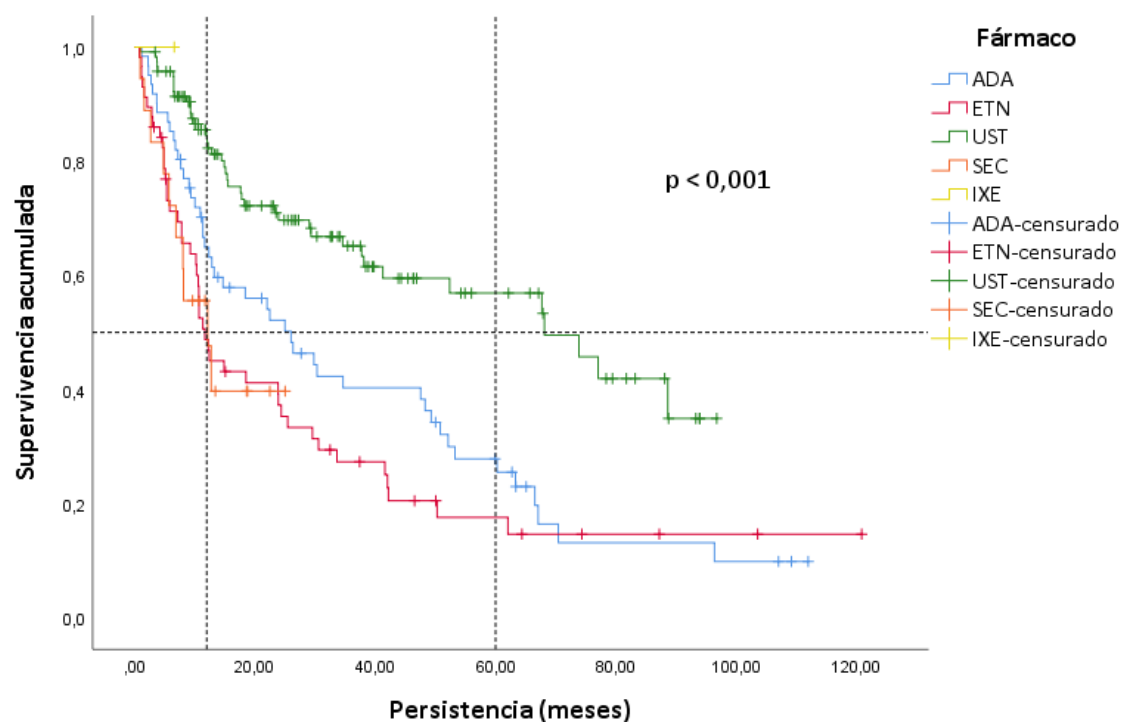


Figura 9. Gráficas de supervivencia Kaplan-Meier según fármaco y estratificada por sexo y ser *naive* para biológicos para la psoriasis. ADA: adalimumab; ETN: etanercept; UST: ustekinumab; SEC: secukinumab; IXE: ixekizumab; censurado: caso que finaliza el estudio sin que se suceda el evento (la suspensión).

Tabla 13. Valores de persistencia según fármaco.

	ADA	ETN	UST	SEC	IXE	TOTAL
Media (DE)	31,0 (29,1)	22,9 (26,3)	30,3 (25,7)	10,8 (6,7)	6,6	27,4 (26,4)
IC 95% Límite inferior	23,5	15,9	25,6	7,3	-	24,1
Límite superior	38,5	29,9	35,1	14,2	-	30,6
Tiempo medio de persistencia (DE)	26,0 (6,5)	11,7 (1,05)	68,1 (11,7)	12,2 (3,6)	-	30,3 (5,6)
Tasa de persistencia 1 año	65 %	49 %	83 %	55 %	-	69 %
Tasa de persistencia 5 años	25 %	17 %	57 %	-	-	37 %

ADA: adalimumab; ETN: etanercept; UST: ustekinumab; SEC: secukinumab; IXE: ixekizumab; IC 95%: Intervalo de confianza del 95%; DE: desviación estándar.

4.4. Motivos de suspensión

Tal y como se muestra en la tabla 14 y en la figura 10, el 55,7% de los tratamientos biológicos para la psoriasis fueron suspendidos por algún motivo. La principal causa de suspensión resultó ser la pérdida de efectividad con el tiempo (17%) o ineffectividad secundaria de tratamientos que sí habían resultado efectivos inicialmente, seguida de la aparición de eventos adversos (13%). En tercer lugar, la falta de efectividad inicial o ineffectividad primaria (13%) y, por último, la remisión (6%). Sin embargo, adalimumab y etanercept mostraron una tasa de suspensiones superior a la media, alrededor del 75%. Además, en el caso de adalimumab, la causa más frecuente fue la aparición de eventos adversos (30%), por encima de la pérdida de efectividad (20%). Etanercept presentó un 28% de suspensiones por pérdida de efectividad y un 14% por evento adverso. Ustekinumab, en cambio, obtuvo una tasa de suspensión por debajo de la media (36%), siendo la principal causa la pérdida de efectividad (10%) y la segunda causa de interrupción la remisión total de las lesiones (8%). En cuanto a los tratamientos con secukinumab las causas más frecuentes de suspensión fueron la falta de efectividad inicial y la pérdida de efectividad con el tiempo, en ambos casos con la misma tasa de incidencia (22%). Si diferenciamos los tratamientos *naïve* de los que ya habían recibido anteriormente algún otro biológico (figura 11), la distribución de los motivos de suspensión fue más o menos similar y sin diferencias significativas. Sin embargo, destacamos una mayor frecuencia de eventos adversos en el grupo no *naïve* y un mayor porcentaje de remisión en el grupo *naïve*.

Más de la mitad de los pacientes suspendieron el tratamiento por algún motivo. La suspensión del tratamiento por remisión de la enfermedad podría considerarse también como éxito de la terapia. La falta o pérdida de efectividad, la falta de efectividad articular y la aparición de eventos adversos son causas negativas ligadas al fármaco. El resto de causas (operación, embarazo, traslado, voluntad del paciente, viaje o vacunación) son independientes del fármaco, por incompatibilidad del tratamiento con alguna condición ajena al tratamiento o la propia enfermedad. En la tabla 15 y figura 12, se analizan las

tasas de suspensión. Teniendo en cuenta todos los motivos de interrupción del tratamiento se confirma un menor porcentaje de tratamientos suspendidos con ustekinumab (35,6%) frente adalimumab y secukinumab (75,4% y 77,2% respectivamente). Al eliminar la remisión como causa de suspensión, por ser una causa positiva, ustekinumab mostró aún más diferencias con el resto, ya que sólo el 28% de las terapias fueron suspendidas. Adalimumab y etanercept redujeron levemente la tasa de suspensión a 72,1% y 68,4% respectivamente. En el grupo con secukinumab no hubo ningún tratamiento suspendido por remisión, por lo que su tasa de suspensión resultó la misma (55,6%). Por otro lado, considerando únicamente los motivos de suspensión debidos al fármaco solo 13,6% de las terapias con ustekinumab fueron suspendidas, mientras que con el resto de tratamientos, esta tasa ronda el 50%.

Tabla 14. Motivos de suspensión del tratamiento según fármaco biológico administrado.

Motivos de suspensión (%)	ADA N=61	ETN N=57	UST N=118	SEC N=18	IXE N=1	Naive N=136	No naive N=119	TOTAL N=255
Falta de efectividad inicial	2 (3)	4 (7)	5 (4)	4 (22)	-	9 (7)	6 (5)	15 (6)
Perdida de efectividad	12 (20)	16 (28)	11 (10)	4 (22)	-	24 (18)	19 (16)	43 (17)
Falta de efectividad articular	3 (5)	2 (4)	1 (1)	-	-	3 (2)	3 (3)	6 (2)
Evento adverso	18 (30)	8 (14)	4 (3)	2 (11)	-	13 (10)	19 (16)	32 (13)
Operación	1 (2)	2 (4)	4 (3)	-	-	5 (4)	2 (2)	7 (3)
Embarazo	2 (3)	3 (5)	1 (1)	-	-	3 (2)	3 (3)	6 (2)
Traslado	2 (3)	-	1 (1)	-	-	2 (1)	1 (1)	3 (1)
Voluntad	3 (5)	4 (7)	1 (1)	-	-	4 (3)	4 (3)	8 (3)
Viaje/vacuna	1 (2)	-	5 (4)	-	-	2 (1)	4 (3)	6 (2)
Remisión	2 (3)	5 (9)	9 (8)	-	-	11 (8)	5 (4)	16 (6)
No suspenden	15 (25)	13 (23)	76 (64)	8 (44)	1 (100)	60 (44)	53 (45)	113 (44)

El valor se muestra en número absoluto de tratamientos y entre paréntesis el porcentaje (%) que representa dentro de cada grupo. N: número de tratamientos; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; UST: ustekinumab; SEC: secukinumab; IXE: ixekizumab.

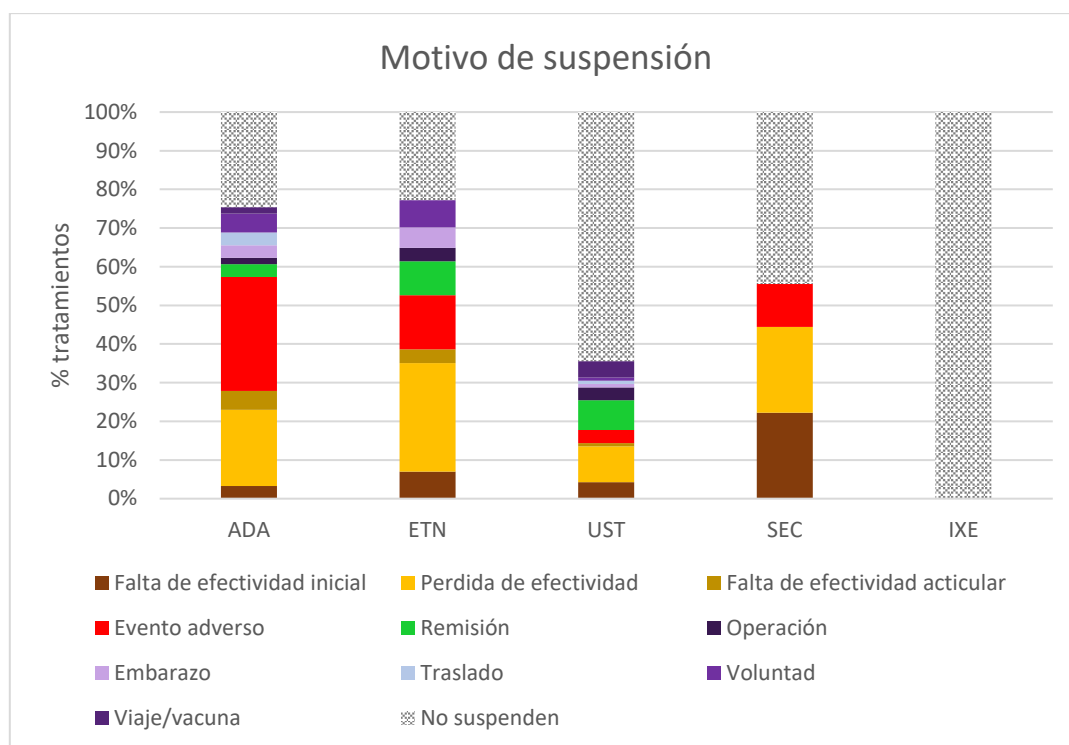


Figura 10. Porcentaje de tratamientos suspendidos según motivo de suspensión y el fármaco biológico administrado. ADA: adalimumab; ETN: etanercept; UST: ustekinumab; SEC: secukinumab; IXE: ixekizumab.

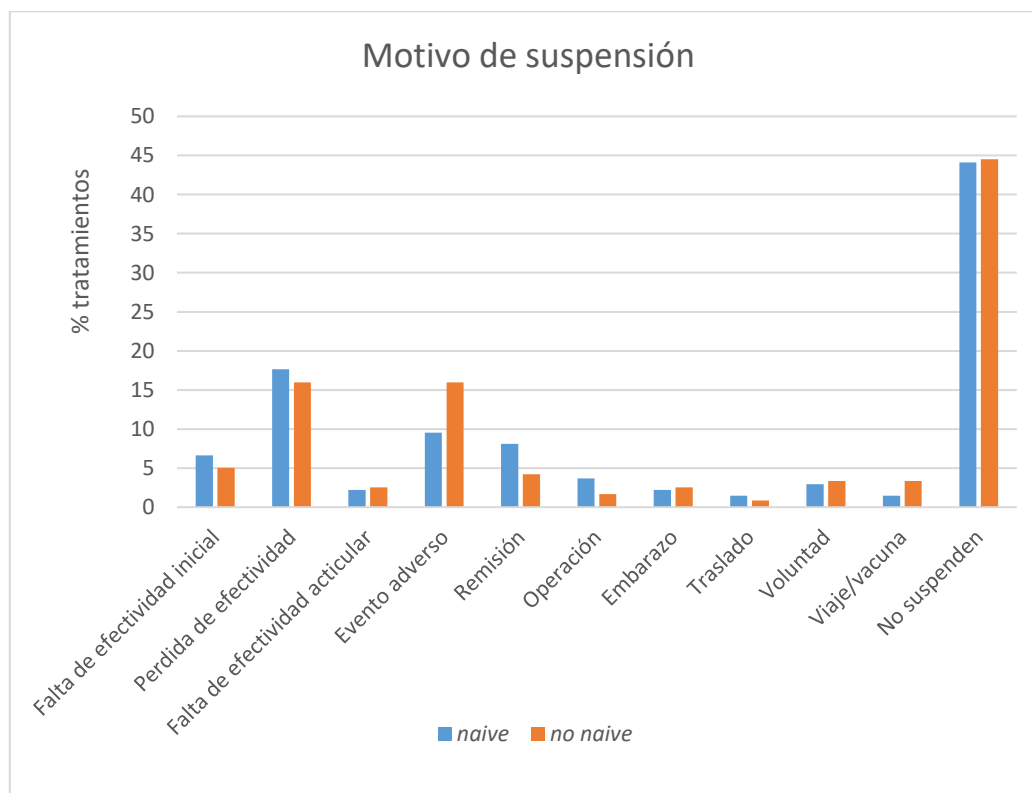


Figura 11. Porcentaje de tratamientos *naive* y *no naive* que suspenden su tratamiento con fármacos biológicos para la psoriasis en función de la causa.

Tabla 15. Tasa de suspensión de tratamientos (%).

	ADA N=61	ETN N=57	UST N=118	SEC N=18	IXE N=1	Naive N=136	No naive N=119	Total N=255	p
Suspenden	75,4	77,2	35,6	55,6	0	55,9	55,5	55,7	A-U < 0,001 E-U < 0,001 resto NS
Suspenden sin contar remisión	72,1	68,4	28,0	55,6	0	47,8	51,3	49,4	A-U < 0,001 E-U < 0,001 S-U < 0,001
Suspenden por fármaco*	55,7	47,4	13,6	50	0	31,6	36,1	33,7	resto NS

*Porcentaje tratamientos suspendidos por causas ligadas al fármaco (falta o pérdida de efectividad, falta de efectividad articular o evento adverso). N: número de tratamientos; ADA, A: adalimumab; ETN, E: etanercept; UST, U: ustekinumab; SEC, S: secukinumab; IXE, I: ixekizumab; NS: diferencias no significativas ($p > 0,05$). En el análisis de significancia no se tuvo en cuenta el grupo ixekizumab.

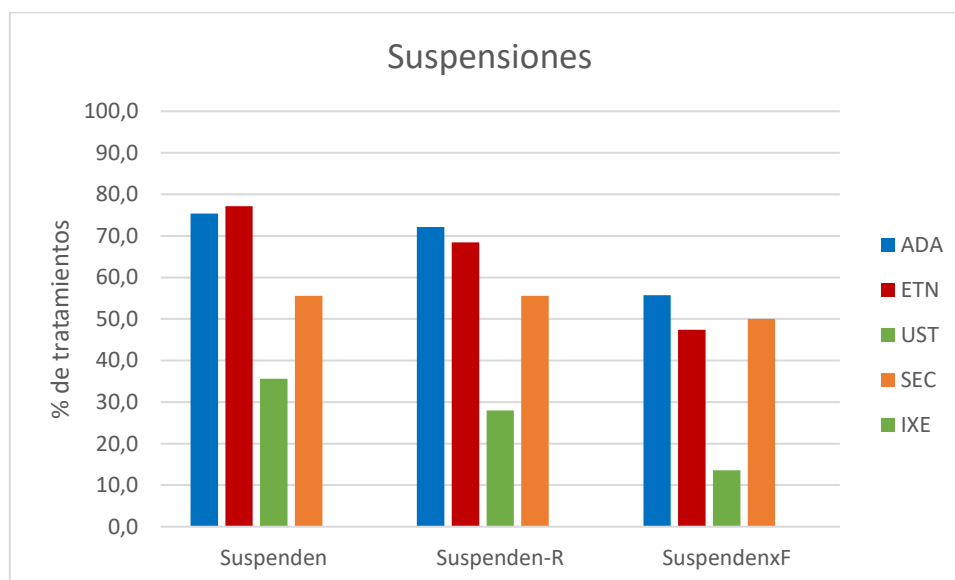


Figura 12. Porcentaje de tratamientos suspendidos dentro del periodo de estudio. Suspenden-R: porcentaje de tratamientos suspendidos dentro del periodo de estudio, excluyendo aquellos suspendidos por remisión. SuspendenxF: porcentaje tratamientos suspendidos por causas ligadas al fármaco (falta o pérdida de efectividad, o evento adverso). ADA: adalimumab; ETN: etanercept; UST: ustekinumab; SEC: secukinumab; IXE: ixekizumab.

Uno de los motivos de suspensión importantes es la aparición de eventos adversos (adalimumab, 30%; etanercept, 14%; secukinumab, 11%; ustekinumab, 3%). En nuestro estudio no se registraron todos los eventos adversos producidos durante el periodo de estudio, solo aquellos que fueron causa de suspensión de la terapia, y, por tanto, considerados importantes. Por ello, decidimos profundizar en el análisis de esta causa y el momento de aparición de estos eventos adversos. En la tabla 16 se observa que las infecciones en general son el evento adverso que causa más interrupciones de tratamiento (38%), entre las cuales destacan la reactivación o infección por tuberculosis

y las infecciones del tracto respiratorio inferior (TRI), seguido de las reacciones en el lugar de inyección (16%), más frecuentes con etanercept, y la aparición de neoplasias (13%), más frecuente en adalimumab. Algo más de la mitad de los eventos adversos sucedieron en el primer año de tratamiento, principalmente en los 4 primeros meses. Todos los eventos adversos que motivaron la suspensión de etanercept aparecieron en los 4 primeros meses, siendo la causa más frecuente las reacciones en el lugar de inyección (RLI). Con secukinumab, los eventos adversos aparecieron también en el primer año, al contrario que con ustekinumab, en donde todos aparecieron a partir de un año de tratamiento.

Tabla 16. Eventos adversos que causaron suspensión y tiempo en el que se produjeron.

Eventos adversos	ADA	ETN	UST	SEC	IXE	TOTAL
Neoplasia	3 (17)	-	1 (25)	-	-	4 (13)
Tuberculosis	2 (11)	1 (13)	1 (25)	1 (50)	-	5 (16)
Infección TRI	3 (17)	2 (25)	-	-	-	5 (16)
Otras infecciones	1 (6)	-	1 (25)	-	-	2 (6)
Reacción en el lugar de inyección	1 (6)	4 (50)	-	-	-	5 (16)
Pustulosis palmoplantar	2 (11)	-	-	-	-	2 (6)
Trombopenia	-	1 (13)	1 (25)	-	-	2 (6)
Otros	6 (33)	-	-	1 (50)	-	7 (22)
TOTAL	18 (100)	8 (100)	4 (100)	2 (100)	0	32 (100)
Tiempo de aparición						
≤16 semanas	5 (28)	5 (63)	0	2 (100)	0	12 (38)
>16 semanas ≤1 año	3 (17)	3 (37)	0	0	-	6 (19)
>1 año ≤2 años	1 (5)	0	2 (50)	0	-	3 (9)
>2 años	9 (50)	0	2 (50)	0	-	11 (34)

Número de tratamientos y porcentaje (%) respecto al total de tratamientos suspendidos por evento adverso, según fármaco, tipo de evento adverso y momento de aparición. ADA: adalimumab; ETN: etanercept; UST: ustekinumab; SEC: secukinumab; IXE: ixekizumab.

4.5. Optimización de pautas

Tras analizar la ficha de dispensaciones, observamos modificaciones en las pautas que difieren de las indicadas en ficha técnica (tabla 17, figura13). Un tercio de los tratamientos fueron ajustados modificando las dosis o los intervalos de administración a fin de optimizar el tratamiento. En el 21% de las terapias, las dosis fueron reducidas, y un 12% fueron intensificadas para conseguir alcanzar los objetivos de la terapia.

Tabla 17. Ajustes de pauta según fármaco biológico para optimizar los tratamientos.

INTENSIFICACIONES					
Fármaco	%	Motivo	Pauta	Éxito	Permanencia
ADA	4,92	Pérdida de efectividad (2)	c/sem (2)	50%	0%
		Artritis resistente (1)	c/10 días (1)	100%	100%
		Total (3)		67%	33%
ETN	21,05	Respuesta insuficiente (7)	50mg/2v/sem	100%	
		Pérdida de efectividad (3)		67%	
		Ambos casos (2)		50%	
		Total (12)		83%	0%
UST 45	11,86	Respuesta insuficiente (6)	90mg/11sem (1)	67%	50%
		Pérdida de efectividad (7)	90mg/12sem (3)	57%	57%
		Dolor articular (1)	45mg/10sem (7)	100%	100%
		Total (14)	45mg/11sem (3)	64%	43%
SEC	11,11	Empeoramiento (2)	c/4sem	100%	100%
TOTAL	12,16	Respuesta insuficiente (13, 42%)	-	85%	
		Pérdida de efectividad (14, 45%)		64%	
		Ambos casos (2, 6%)		50%	
		Dolor articular o artritis (2, 6%)		100%	
		Total (31)		74%	29%
REDUCCIONES					
Fármaco	%	Motivo	Pauta	Éxito	Permanencia
ADA	18,03	Buena respuesta (11)	c/15d (1)	91%	64%
			c/17d (1)		
			c/3sem (5)		
			c/4sem (1)		
			c/mes (2)		
			c/5sem (1)		
ETN	12,28	Buena respuesta (7)	25mg/sem (4)	100%	57%
			50mg/10d (2)		
			50mg/2sem (1)		
UST 45	30,51	Buena respuesta (27)	c/13sem (22)	90%	81%
		Voluntad (3)	c/14sem (4)		
		Total (30)	c/16sem (3)		
			c/17sem (1)		
UST 90		Pérdida de peso (4)	45mg/12sem (6)		
		Error (2)			
		Total (6)		100%	67%
UST total		Total (36)		92%	78%
TOTAL	21,18	Buena respuesta (44, 83%)	-		
		Voluntad (3, 6%)			
		Pérdida de peso (4, 7%)			
		Error (2, 4%)			
		Total (54)		93%	72%

ADA: adalimumab, ETN: etanercept, UST: ustekinumab, SEC: secukinumab; c/: cada; d: día; sem: semana.

El fármaco con mayor porcentaje de reducciones fue ustekinumab (30%), de los que el 92% resultó efectiva y el 78% consiguió mantenerse con dicha terapia de forma estable. Algunos pacientes con ustekinumab 90 mg consiguieron bajar la dosis a 45 mg al reducir

su peso corporal, todos ellos consiguieron mantener dicha dosis con éxito. La mayoría de las reducciones consistieron en el aumento del intervalo de administración en una semana (45 mg cada 13 semanas), incluso en 4 casos consiguieron espaciar las dosis a 14 semanas, 3 a 16 semanas y 1 a 17 semanas, manteniendo la efectividad del tratamiento. El 18% de las terapias con adalimumab consiguieron espaciar las tomas por buena respuesta con un 91% de éxito, algunos llegando incluso a una administración al mes o cada 5 semanas. También un 12% de los tratamientos con etanercept se pudieron reducir, todos con éxito, a 25 mg semanales o 50 mg cada 10-14 días. En cuanto a los tratamientos con etanercept, la estabilidad de las pautas resultó mucho menor y va variando según las necesidades del paciente a lo largo del tratamiento, ya que el ajuste de pauta se incluye en la propia ficha técnica el fármaco (51).

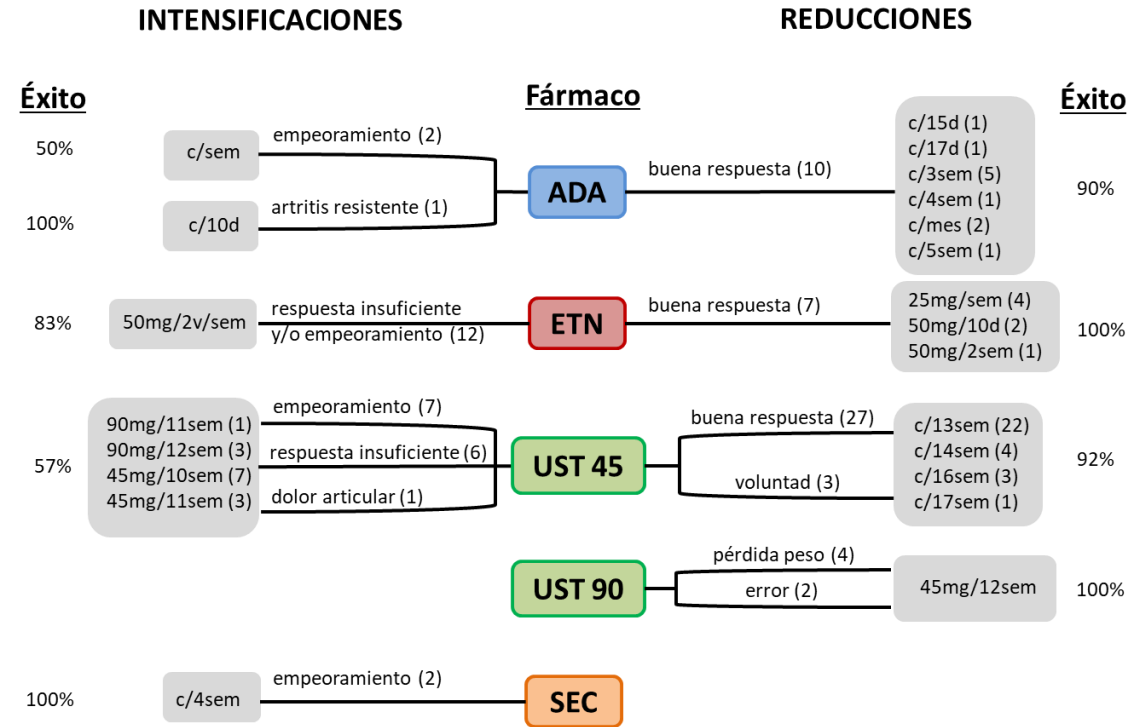


Figura 13. Esquema de ajuste de pautas para optimización de los tratamientos. ADA: adalimumab, ETN: etanercept, UST: ustekinumab, SEC: secukinumab.

Por otro lado, el tratamiento con más intensificaciones fue etanercept (21%). La intensificación se empleó en la mayoría de los casos para prolongar la inducción hasta alcanzar la respuesta deseada (75% de las intensificaciones) y en ocasiones cuando se producía una recaída o agravamiento de la sintomatología (25%), en todos los casos de forma temporal. Entre los tratamientos con ustekinumab, casi un 12% intensificaron la terapia reduciendo las dosificaciones en 1 o 2 semanas, bien sea por respuesta insuficiente al inicio o pérdida de efectividad, y el 64% de las intensificaciones resultaron efectivas. También 2 tratamientos con adalimumab y 2 de los tratamientos con secukinumab que tuvieron empeoramiento de la enfermedad consiguieron mantener

su efectividad reduciendo el intervalo de dosificación, a dosificaciones semanales en el caso de adalimumab y cada 4 semanas para secukinumab.

4.6. Coste anual

Tras calcular los costes anuales de los tratamientos, sin tener en cuenta ixekizumab por falta de pacientes para poder sacar la media, secukinumab resultó ser el tratamiento de mayor coste y adalimumab el más económico, seguido de ustekinumab (tabla 18, figura 14). En casi todos los fármacos, el coste medio por año resultó ser superior al coste teórico esperado, especialmente con etanercept, secukinumab e ixekizumab. En cambio, el coste medio de adalimumab se ajustó al coste medio teórico esperado. En el caso de ustekinumab, y hasta la bajada de precio de la dosis de 90 mg de ustekinumab, para administrar dosis de 90 mg se empleaban dos dosis de 45 mg, lo que en aquel momento era equivalente en coste, actualmente supondría casi el doble de coste frente a una dosis única de 90 mg, ya que el coste actual de ambas dosis es similar. Puesto que actualmente esta práctica ya no se emplea por razones económicas, realizamos una corrección en el análisis del coste anual de ustekinumab sustituyendo estas dosis dobles de 45 mg por dosis única de 90 mg. Los fármacos con mayor variabilidad económica resultaron ser etanercept y secukinumab.

Tabla 18. Coste de los tratamientos.

Fármaco	Coste/día (DE)	Coste/año (DE)	Presentación	Coste 1º año teórico con inducción (€)	Coste/año teórico sin inducción (€)
ADA	31,43 (4,61)	11.472,71 (1.683,47)	Humira 40mg	12.159,68	11.496,42
ETN	36,61 (13,99)	13.362,89 (5.107,54)	Enbrel 25mg	12.945,92	10.518,56
			Enbrel 50mg	12.946,56	10.519,08
			Benepali 50mg	7.806,72	6.342,96
UST	36,04 (8,73)	13.154,33 (3.185,69)	Stelara 45mg	12.558,83	12.352,95
UST*	34,82 (7,39)	12.708,52 (2.697,34)	Stelara 90mg	12.561,78	12.355,85
SEC	42,52 (20,30)	15.521,60 (7.409,29)	Cosentyx 150mg	12.072,26	9.777,75
IXE	46,13 (0)	16.838,22 (0)	Taltz 80mg	13.130,36	9.895,34

Coste medio por día y año de los tratamientos y su desviación estándar (DE). El coste teórico para las distintas presentaciones utilizadas en el estudio se realizó según la pauta indicada en ficha técnica para el primer año de tratamiento con y sin inducción. ADA: adalimumab, ETN: etanercept, UST: ustekinumab, SEC: secukinumab, IXE: ixekizumab. *Resultados de ustekinumab con corrección de dosificación: considerando que todas las dosificaciones de 90 mg se hubieran administrado como una dosis de ustekinumab 90 mg.

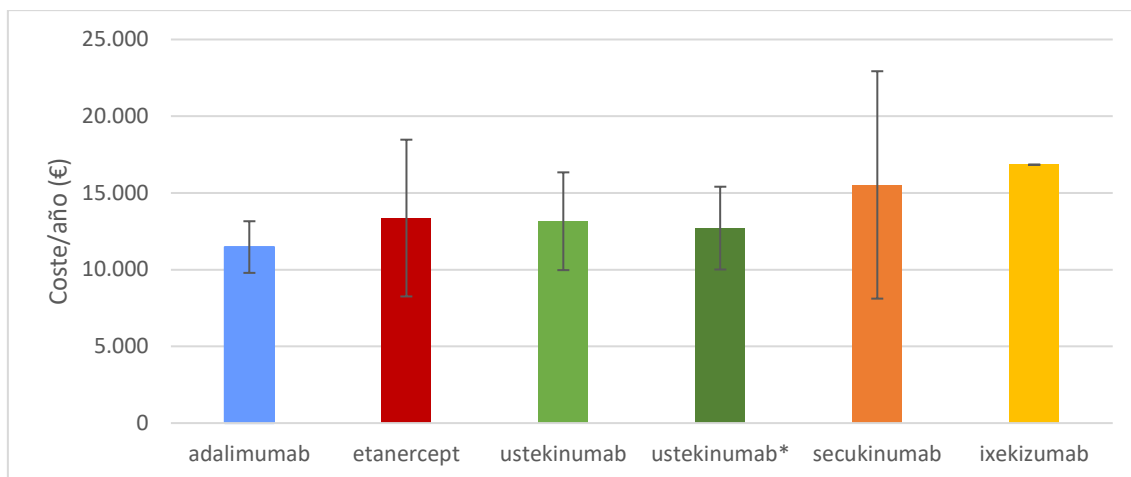


Figura 14. Coste por año (€) de los tratamientos y su desviación estándar (DE). El coste teórico para las distintas presentaciones utilizadas en el estudio se realizó según la pauta indicada en ficha técnica para el primer año de tratamiento. *Resultados de ustekinumab con corrección de dosificación: considerando que todas las dosificaciones de 90 mg se hubieran administrado como una dosis de ustekinumab 90 mg.

4.7. Eficiencia

Analizamos la eficiencia de los distintos fármacos biológicos cuyos resultados se muestran en la tabla 19. Se calculó el coste anual dividido por la tasa de persistencia al año y ustekinumab resultó ser la alternativa más eficiente con el coste por persistencia más bajo (15.311,47 €/año), seguido de adalimumab (17.650,32 €/año), secukinumab (30.138,24 €/año) y en último lugar etanercept que presentó la cifra más alta de coste por persistencia (33.124,91 €/año). Para confirmar la eficiencia de ustekinumab se calculó la ratio de coste efectividad incremental (ICER). En la figura 15 se observa que tanto etanercept como secukinumab están dominados por ustekinumab, ya que este presenta mayor efectividad con menor coste/año. Adalimumab, también presenta una efectividad inferior a ustekinumab, pero en cambio tiene un coste anual más bajo.

Tabla 19. Análisis de coste-efectividad tras 1 año de tratamiento.

Fármaco	Coste (€/año)	Tasa de persistencia (%)	Coste por persistencia (€/año)	Coste incremental (€/año)	Efectividad incremental (%)	ICER (€/año)
adalimumab	11.472,71	65	17.650,32	-1.235,82	-18	68,66
etanercept	13.362,89	49	33.124,91	654,37	-34	-19,25
ustekinumab	13.154,33	83	15.848,59	445,81	0	-
ustekinumab*	12.708,52	83	15.311,47	-	-	-
secukinumab	15.521,60	55	30.138,24	2.813,08	-28	-100,47
ixekizumab	16.838,22	0	-	4.129,70	-83	-49,76

El coste incremental y la efectividad incremental se calcularon en base al tratamiento más económico, empleado como tratamiento de referencia. ICER: Tasa Coste-Efectividad incremental. *Resultados de ustekinumab con corrección de dosificación: considerando que todas las dosificaciones de 90 mg se hubieran administrado como una dosis de ustekinumab 90 mg.

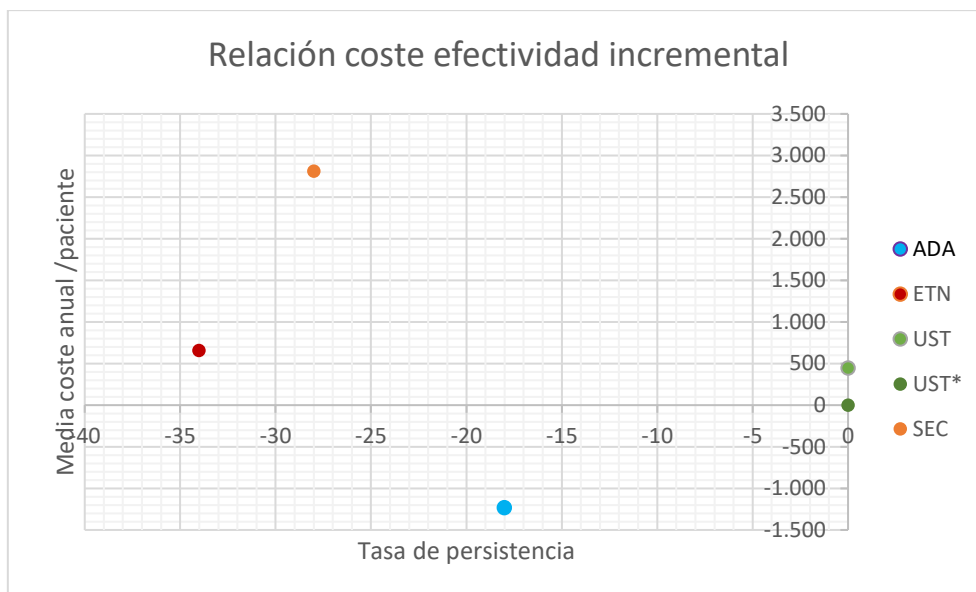


Figura 15. Relación coste efectividad incremental (ICER) según fármaco. ADA: adalimumab, ETN: etanercept, UST: ustekinumab, SEC: secukinumab, IXE: ixekizumab. *Resultados de ustekinumab con corrección de dosificación: considerando que todas las dosificaciones de 90 mg se hubieran administrado como una dosis de ustekinumab 90 mg.

5. DISCUSIÓN

La elevada efectividad de los fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave a corto plazo ha sido demostrada en numerosos estudios clínicos (79,89), así como la superioridad de los fármacos biológicos frente a los fármacos sistémicos orales (90), pero la realidad clínica es mucho más compleja. Las terapias biológicas suponen un elevado coste económico, los pacientes y las estrategias de tratamiento en la práctica habitual difieren sustancialmente de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), y constantemente aparecen nuevas alternativas terapéuticas. Por todo ello, se requiere un análisis de distintos parámetros que, aunque por separado tienen limitaciones, aportan información muy valiosa para la evaluación global de estas terapias.

En estudios anteriores se ha visto que iniciar un tratamiento con un fármaco cuya eficacia puede disminuir con el tiempo aumenta el coste total del tratamiento a largo plazo (91,92). Una proporción significativa de pacientes que responden favorablemente a la terapia con biológicos, pierden gradualmente la efectividad con el tiempo; esta pérdida de eficacia suele atribuirse a la creación de anticuerpos frente al fármaco (93,94). Las diferencias entre la práctica clínica habitual y las pautas recomendadas según la ficha técnica, también causan una variación del coste real respecto del coste teórico estimado (94). Un 15% de las terapias, prescindió del periodo de inducción, comenzando directamente con la fase de mantenimiento, principalmente en los tratamientos con adalimumab (33%) y en segundo lugar con etanercept (12%). En algunos pacientes, la respuesta es tan buena que se alargan los periodos interdosas sin perder eficacia; en otros casos este alargamiento se realiza por otros motivos (agendas apretadas, intervenciones quirúrgicas, ...). En consecuencia, es necesario evaluar el rendimiento de estas terapias a largo plazo, para poder observar la tolerancia y el posible fracaso terapéutico.

5.1. Efectividad como PASI

El método más empleado para la evaluación de la efectividad del tratamiento en los ensayos clínicos es el PASI 75 (43). Sin embargo, en la práctica clínica no es tan sencillo emplear este parámetro, puesto que en muchas ocasiones el valor de PASI al inicio del tratamiento biológico ya es bajo. Este hecho suele ser debido a que los pacientes ya proceden de una terapia anterior y a la falta de periodos de lavado entre estas terapias, o por tratarse de formas de psoriasis localizadas en zonas específicas consideradas como graves, aunque su extensión sea limitada. Por ello, en nuestro estudio tomamos como PASI basal el PASI al inicio del diagnóstico de psoriasis moderada-grave o, en su ausencia, el PASI al inicio de la terapia con fármacos biológicos, en lugar del PASI al inicio del tratamiento biológico a evaluar. Aceptamos como efectivo tanto una reducción del 75% respecto al PASI basal (PASI 75), como el mantenimiento del valor de PASI absoluto por

debajo de 5. El empleo del PASI absoluto, en lugar del PASI 75, para la evaluación de la terapia biológica en la práctica clínica, está cada vez más avalado por los expertos (42,95–99). Siguiendo esta aproximación, los resultados de nuestro estudio muestran una mayor efectividad a corto plazo en los tratamientos con ustekinumab y adalimumab (93% en ambos casos), por encima de etanercept (79%) y secukinumab (72%), aunque solo se observaron diferencias significativas entre adalimumab y etanercept. Si tenemos en cuenta el aclaramiento alcanzado a los 3-4 meses del inicio del tratamiento, las tasas mayores de PASI 75, 90 y 100 se obtienen también con ustekinumab, seguido de adalimumab, etanercept y, en último lugar, secukinumab. Estos resultados están en contraposición a los resultados obtenidos en los ensayos clínicos sobre las nuevas terapias dirigidas a IL-17, donde estas presentan aclaramientos superiores o similares a ustekinumab (89,100–102). Es más, en la actualidad es frecuente utilizar objetivos más exigentes como el PASI absoluto <3 (41,103–105).

Al año de tratamiento, ustekinumab superaba el 80% de tasa de efectividad, por encima de adalimumab (68%), secukinumab (58%), y etanercept (50%). Ustekinumab también resultó ser más efectivo que adalimumab y etanercept a los 5 años de tratamiento (52%, 32% y 17% respectivamente). Estos resultados refuerzan las conclusiones obtenidas en nuestro estudio preliminar (106), aunque solo se observaron diferencias significativas con etanercept, y no se pudo comparar la efectividad a los 5 años con los nuevos fármacos, ya que fueron aprobados durante los tres últimos años del estudio. Los buenos resultados de ustekinumab se reflejan también en la mayor frecuencia de prescripción por parte de los dermatólogos, ya que casi la mitad de los tratamientos de nuestro estudio fueron con ustekinumab, del mismo modo que se refleja en un reciente estudio español (149). Al comparar los resultados según el porcentaje de aclaramiento respecto al PASI basal ustekinumab y adalimumab mostraron resultados similares al año de tratamiento (PASI 75 62%, 61%; PASI 90 51%, 51%; PASI 100 35%, 38%) y superiores al resto de biológicos. La literatura existente sobre la efectividad a largo plazo de los tratamientos más novedosos es aún insuficiente y los periodos de estudio limitados, aunque tanto los ensayos clínicos como los estudios retrospectivos recientes manifiestan la superioridad de los anti-IL17 en cuanto a aclaramiento de las lesiones al año de tratamiento frente al resto de terapias biológicas del estudio (107–113). Sin embargo, en nuestro estudio los resultados de secukinumab no fueron tan buenos y se asemejan más a los de etanercept, considerado el menos efectivo.

Además, el 40% de los tratamientos evaluados como inefectivos a los 3-4 meses de iniciar el tratamiento consiguieron la efectividad deseada al año de tratamiento, evidenciando que una respuesta subóptima inicial no siempre conlleva el fracaso terapéutico. Por tanto, para evaluar el éxito de la terapia es imprescindible un análisis a largo plazo. No obstante, es necesario tener en consideración que, a pesar de la elevada efectividad a largo plazo, se observa una disminución de la efectividad en el tiempo. Este fenómeno, conocido como fatiga biológica, se ha relacionado también con varias causas

posibles como la inmunogenicidad, una dosificación subóptima, la falta de adherencia, o la propia evolución de la enfermedad de forma que su fisiopatología depende menos de la diana terapéutica empleada (69,114).

Por otra parte, no debemos perder de vista que las causas por las que un tratamiento es suspendido son múltiples, y no tienen por qué estar necesariamente relacionadas con la falta de efectividad. Por ello, al analizar la efectividad a largo plazo en términos de PASI, solo podemos referirnos a tratamientos efectivos, mientras que el porcentaje contrapuesto no se corresponde con el de ineffectividad, sino que incluye también aquellas terapias que fracasaron por otros motivos, de modo que la efectividad a largo plazo incluso podría verse infravalorada.

Algunos estudios defienden que el fracaso terapéutico de un tratamiento biológico anterior puede disminuir la efectividad de los tratamientos posteriores, convirtiendo la selección inicial del tratamiento biológico en un paso fundamental para el éxito de la terapia a largo plazo (69,82,83). Sin embargo, la sustitución entre terapias biológicas es bastante frecuente en la práctica clínica, no solo por reacciones adversas o fracaso terapéutico, sino también por las preferencias del paciente o necesidades en el ajuste de la pauta, ya sea por planificación de la recogida de la medicación, un viaje, una intervención quirúrgica, vacunación o embarazo, entre otras. En nuestro estudio, casi la mitad de los pacientes recibieron más de un tratamiento biológico durante el periodo de estudio, y la efectividad en términos de PASI en todos los grupos resultó similar entre aquellos *naïve* y los que ya habían recibido algún tratamiento biológico previo. Esto ya se había observado en estudios con secukinumab o ustekinumab (111,117–121), donde los resultados en pacientes *naïve* eran igual de buenos que con pacientes que habían recibido biológicos previos. Ahora bien, debemos destacar el hecho de que la gran mayoría de estos estudios de efectividad, incluyendo el nuestro, no tienen en cuenta el motivo de suspensión de los fármacos recibidos anteriormente, por lo que no distingue entre suspensiones por ineffectividad de otras causas, lo que nos puede estar introduciendo un sesgo en los resultados obtenidos, ya que las terapias suspendidas por otros motivos ajenos al fármaco no tendrían por qué condicionar el resultado de terapias posteriores. Ello evidencia la necesidad de estudios en la práctica clínica que diferencien estas poblaciones, para poder conocer si la falta o pérdida de efectividad frente a un fármaco realmente condiciona la efectividad del tratamiento posterior.

Una de las posibles causas para la pérdida de efectividad es la formación de anticuerpos antifármaco. Sin embargo, su análisis sérico no se emplea habitualmente por parte de los dermatólogos, ya que estos anticuerpos no afectan a otros fármacos de la misma clase. Además, aunque algunos estudios en artritis reumatoide parecen indicar que tras un fracaso terapéutico debe hacerse un cambio a un fármaco con distinta diana terapéutica, no hay estudios que lo corroboren en psoriasis (105,106), y se han descrito tanto casos de empeoramiento de psoriasis tras las sustituciones por fármacos de distinta clase, como fracaso terapéutico de cambios dentro de la misma clase aún sin la

presencia de anticuerpos antifármaco (124,125). De hecho, aunque etanercept, adalimumab e infliximab están dirigidos contra la misma diana, TNF α , tienen distintas características en cuanto a estructura molecular, mecanismo de acción, farmacocinética y farmacodinámica, lo que deriva en diferentes resultados, y la ineffectividad de uno no tiene por qué implicar el fracaso de otro (126). Por ello, a día de hoy, no existe evidencia científica suficiente que apoye la preferencia de una secuencia u otra en la sustitución de biológicos tras un fallo terapéutico primario o secundario (127).

Aunque en este estudio no nos hemos centrado en analizar la secuencia de sustituciones, sí hemos evaluado la efectividad de los tratamientos en función del tipo de biológico previo recibido y la efectividad de los pacientes bio-experimentados resultó similar o superior en algunos casos a la de los pacientes *naïve*. Tampoco se apreciaron diferencias significativas según el mecanismo de acción de los biológicos previos. Sin embargo, en el estudio preliminar ustekinumab demostró ser el más efectivo como tratamiento de sustitución a los anti-TNF α con una efectividad del 100% (106).

Otro aspecto importante a tener en cuenta a la hora de seleccionar el tratamiento es el peso del paciente, ya que aquellas terapias con dosificaciones fijas pueden no alcanzar el efecto terapéutico óptimo en pacientes con un peso por encima de 100 kg (27). De entre los fármacos empleados en el estudio, ustekinumab es el único que cuenta con una posología adaptada a pacientes con un peso igual o superior a 100 kg y, aunque solo se observaron diferencias significativas en cuanto a la efectividad al año de tratamiento respecto de etanercept, sí observamos un porcentaje superior de efectividad al año también sobre adalimumab (88% ustekinumab, 57% adalimumab, 20% etanercept). La tasa de efectividad de secukinumab no sería comparable en este caso, al tener solo un paciente con estas características.

5.2. Persistencia

Otro parámetro ampliamente utilizado como sinónimo de efectividad es la persistencia, aunque esta solo sea uno de los aspectos que contempla (128). Debido a la cronicidad de la enfermedad, estos estudios requieren de plazos lo más prolongados posible, muy complejos y con numerosas variables a controlar, y el método más efectivo para ello, a pesar de sus limitaciones, es la persistencia. La persistencia es reflejo del éxito de un tratamiento crónico, y aporta una visión integral de los factores que afectan al uso de la terapia en conjunto: efectividad, seguridad y tolerabilidad (129). Para su correcta interpretación es imprescindible definir bien la suspensión de tratamiento, cuyo valor más extendido es un lapso de 90 días desde la primera dosis omitida (88,115,130–133), además de analizar los motivos de suspensión, entre los que se engloban a su vez motivos positivos (como la remisión) y negativos (como los eventos adversos), así como motivos que son inherentes al fármaco e independientes de él (vacunación, intervenciones quirúrgicas programadas, o embarazo). Algunos estudios incluso

incluyen como motivo de suspensión los cambios en la pauta posológica (134), aunque bajo nuestro criterio consideramos como éxito el mantenimiento de la terapia con un mismo fármaco incluyendo los ajustes de dosis y frecuencia como parte de la misma terapia, y lo diferenciamos del fracaso terapéutico. Entre sus limitaciones, este método no permite la evaluación de tratamientos utilizados de forma intermitente (128,135), lo que compromete especialmente los resultados de etanercept, cuya ficha técnica sí contempla el uso intermitente. En nuestro estudio, solo el 17% de los tratamientos con etanercept habían recibido anteriormente el mismo fármaco, y podrían ser considerados terapia intermitente. La comparación de fármacos con intervalos de dosificación muy diferentes también puede influir en los motivos que llevan a suspender un fármaco, viéndose favorecidos aquellos con intervalos de dosificación mayores, como es el caso de ustekinumab. También puede verse influenciada por la disponibilidad de las terapias, la selección de pacientes, incluso el coste y financiación de los medicamentos. En España estas terapias se encuentran financiadas por el Sistema de Salud Pública, por lo que todos los pacientes, independientemente de su poder adquisitivo, pueden disponer de ellas. Sin embargo, el alto coste de estos tratamientos y la necesidad de reducir el gasto sanitario, puede favorecer medidas como el aumento de los requisitos para obtener una prescripción, favorecer el uso intermitente o la sustitución por fármacos más económicos. Por tanto, y aunque no podemos emplear la persistencia como medida directa de efectividad o seguridad, sí es necesaria para obtener una visión global del éxito de la terapia en su conjunto, y posteriormente profundizar en los distintos factores que la componen.

Al aplicar como criterio de inclusión únicamente haber recibido una segunda visita de evaluación del tratamiento, independientemente del tiempo, se pudieron incluir en el estudio todos los fracasos terapéuticos y los eventos adversos tempranos que llevaron a la suspensión del tratamiento, que no se incluyen en la mayoría de estudios, en los que se suelen excluir pacientes con un seguimiento inferior a 12 semanas.

Tras analizar las curvas de persistencia, solo observamos diferencias significativas en cuanto a sexo y según fármaco biológico de tratamiento. Ya en otros estudios se advierte una mayor persistencia en hombres frente a mujeres (115,130,131,136,137). En concordancia con el estudio preliminar (106), al ampliar el periodo de evaluación tras la aprobación de ustekinumab, los resultados obtenidos en las gráficas Kaplan-Meier avalan fuertemente la superioridad de ustekinumab, con un tiempo medio de persistencia de 5,7 años, frente a 2,2 años de adalimumab y alrededor de un año de secukinumab y etanercept, tal y como se ha observado en otros estudios (138–140).

En el caso de secukinumab, los resultados de persistencia son limitados, puesto que es el fármaco más recientemente aprobado entre los comparados, por lo que no puede abarcar periodos de seguimiento tan prolongados. Al comparar las tasas de persistencia al año de tratamiento, nuestros resultados, tal y como se afirma en un meta-análisis reciente (138), fueron muy superiores para ustekinumab (83%), seguido de adalimumab

(65%), secukinumab (55%) y etanercept en último lugar (49%). Sin embargo, al tratarse del fármaco más novedoso y de limitada experiencia práctica, la población tratada con secukinumab tiende a incluir un mayor número de pacientes que ya han fracasado con otras terapias anteriores y, por tanto, con psoriasis más complicadas. Solo con estudios posteriores, con más experiencia de uso, podremos corroborar esta superioridad de ustekinumab sobre secukinumab. No observamos diferencias significativas en cuanto a peso ni coexistencia de artritis psoriásica. Además, aunque algunos estudios parecen mostrar que la respuesta o eventos adversos anteriores a fármacos biológicos previos condicionan el tiempo de supervivencia de las terapias posteriores, especialmente si comparten mecanismo de acción o estructura química (115), tampoco observamos diferencias significativas entre el grupo *naïve* y los bio-experimentados.

5.3. Motivos de suspensión

Más de la mitad de los tratamientos biológicos fue suspendido por algún motivo. La causa de interrupción más frecuente, tal y como se refleja en este y otros estudios, es la pérdida de efectividad secundaria (112,129,134,141–146). Sin embargo, al analizar las tasas de suspensión y los motivos según el fármaco biológico empleado, observamos algunas diferencias. Adalimumab y etanercept mostraron un número de tratamientos suspendidos mayor a la media (3/4), en contraposición con ustekinumab (poco más de 1/3). Además, el motivo principal de suspensión de adalimumab no fue la pérdida de efectividad, sino la aparición de eventos adversos, siendo este el fármaco con la mayor tasa de eventos adversos (30%). Etanercept presentó la mayor tasa de pérdida de efectividad y en cuanto a secukinumab, esta resultó equivalente a la falta de efectividad primaria (22% en ambos casos), tal y como se observó en el estudio de Van Den Reek (130).

Cabe la pena mencionar que no todos los motivos de suspensión tienen una connotación negativa. Debemos destacar un porcentaje considerable de suspensiones por remisión en el grupo de etanercept y ustekinumab (9 y 8% respectivamente). Esta causa de suspensión es más bien reflejo del éxito de la terapia. Si consideramos los tratamientos con remisión como persistentes, observamos como la tasa de suspensión de adalimumab, etanercept y ustekinumab disminuye. No hubo suspensiones por remisión para secukinumab, por lo que la tasa de suspensión de este fármaco no varía con estas correcciones. Si eliminamos también todos los motivos de suspensión sin relación con el propio fármaco, la tasa de suspensiones de adalimumab, etanercept y secukinumab se aproxima al 50%, y en el caso particular de ustekinumab no llega al 14%.

Cuando diferenciamos los motivos de suspensión en función de si habían recibido previamente tratamiento biológico para la psoriasis o no, tanto el porcentaje de tratamientos suspendidos como la distribución de las causas fue similar en ambos grupos. Únicamente cabe destacar la mayor aparición de eventos adversos en los pacientes bio-experimentados, aunque sin diferencias significativas.

En cuanto a los eventos adversos registrados, los más frecuentes son la aparición o reactivación de tuberculosis, las infecciones en el tracto respiratorio superior en los anti-TNF α , las neoplasias con adalimumab y las reacciones en el lugar de inyección en el grupo tratado con etanercept.

La calidad de los estudios sobre seguridad a largo plazo se considera moderada o baja, por lo que la evidencia es limitada (89,147). En la mayoría de los ensayos clínicos, los grupos placebo suelen ser discontinuados tras la inducción del tratamiento y se necesitan más estudios de comparación directa (*head-to-head*). Además, como hemos mencionado, no se incluyen tratamientos inferiores a 12 semanas, por lo que también se excluyen algunos eventos adversos tempranos. Según muestra nuestro estudio, la mayoría de los eventos adversos aparecieron antes de las 16 semanas de tratamiento (38%), pero también existe un elevado porcentaje de eventos que aparecen a partir de los 2 años de tratamiento, por lo que la vigilancia de la seguridad a largo plazo sigue siendo muy importante.

5.4. Optimización de pautas

A pesar de que no se incluyen en las fichas técnicas de los fármacos, las modificaciones del régimen terapéutico en cuanto a dosis o intervalo de dosificación, son una práctica habitual en el manejo de la psoriasis, incluso se recogen en las últimas guías terapéuticas (43,62,80,134,148–150). Un tercio de las terapias estudiadas fueron optimizadas de algún modo, el 36,5% por intensificación y un 63,5% por reducción. Nuestros resultados fueron similares a los del estudio canadiense de Esposito et al. (145). La reducción de dosis o el aumento del intervalo de administración en aquellos pacientes que responden bien al tratamiento permite reducir la carga económica además del riesgo de exposición al fármaco (148,149,151–153). Además, las reducciones de dosificación mostraron una tasa de éxito del 93%, de las cuales el 72% se mantuvieron en el tiempo hasta el final del estudio, suponiendo un ahorro económico. En nuestro estudio el fármaco con más pautas reducidas resultó ser ustekinumab (30,5%) con un 92% de éxito, en contraposición al estudio español de Baniandés et al. del 2015, dónde adalimumab fue el fármaco con más reducciones y ustekinumab tenía mayor proporción de intensificaciones (148). Algunos dermatólogos temen que la ampliación del intervalo de dosificación con adalimumab aumente el riesgo de formación de anticuerpos anti-fármaco, como pasa con infliximab, aunque un estudio reciente demuestra que la inmunogenicidad de adalimumab no se ve influenciada (154,155). No obstante, y a pesar de que la presencia de estos anticuerpos condiciona la efectividad y el análisis de los niveles séricos o la detección de los mismos podría resultar una herramienta útil para decidir qué pacientes en remisión son candidatos a la optimización y si es conveniente mantenerla, como ya hemos comentado, no es habitual que este tipo de análisis se solicite por parte de los dermatólogos.

Por el contrario, el escalado de dosis o el aumento de la frecuencia suponen un aumento en el coste. Si nos fijamos solamente en el aspecto económico, cambiar de fármaco ante un fallo terapéutico secundario resulta más económico que intensificar la pauta, a pesar de que el cambio a un nuevo biológico supone una nueva inducción y más visitas de seguimiento (127,156). Sin embargo, en algunos casos la pérdida de efectividad puede ser transitoria y una escalada temporal podría permitir continuar con el mismo agente biológico, reduciendo así la probabilidad de agotar las opciones de tratamiento disponibles. Esta estrategia es bastante frecuente entre los pacientes con etanercept. Aunque en su ficha técnica se contempla la posibilidad de intensificar la terapia a 50 mg dos veces a la semana durante máximo 12 semanas, en la práctica habitual es frecuente que se superen dichos periodos, tanto en la inducción como durante el tratamiento, para controlar rebrotes de la enfermedad. En nuestro estudio, el 21% de los tratamientos de etanercept fueron intensificados temporalmente con un 83% de éxito, pero en ningún caso supuso una intensificación permanente. La evidencia de la efectividad aún es escasa y la mayoría de estudios no tienen en cuenta los resultados más allá del año de tratamiento. El motivo principal de intensificación en nuestro estudio fue la falta de efectividad: el 45% fueron debidas a la pérdida de efectividad secundaria y el 42% a la falta de efectividad primaria. Hay estudios que parecen indicar que la escalada de dosis beneficia más a pacientes con fracaso secundario, no tanto en pacientes con fracaso terapéutico primario o respuestas subóptimas (156). Sin embargo, nuestros resultados muestran una tasa de éxito similar, incluso superior, en los pacientes con fallo primario. En cualquier caso, se evidencia que el método de optimización más empleado es la modificación del intervalo de dosificación, puesto que las presentaciones disponibles en el mercado son limitadas, y únicamente etanercept o ustekinumab poseen presentaciones con diferente dosis (149). Además, cerca del 10% de la población necesitó en algún momento el uso de terapia sistémica concomitante (metotrexato). Aunque no es un porcentaje muy alto, debemos tener en cuenta que, en estos casos, tanto la efectividad como la seguridad de estas terapias puede verse afectada por el metotrexato, introduciendo un sesgo en cuanto a los resultados de los biológicos (150).

5.5. Coste anual

El coste anual de las terapias biológicas es muy elevado y, a excepción de adalimumab, en todos los casos resultó superior al coste teórico esperado, incluso superior al coste del primer año teórico, considerando el sobre coste de la inducción. Cuantas más terapias con periodos de estudio más cortos, ya sea por inicios próximos a la fecha de finalización del estudio o por persistencias cortas, mayor peso tiene el sobre coste de la inducción en el coste anual. Por el contrario, a mayor persistencia, este importe se ve diluido y afecta en menor medida al coste anual. Como era de esperar, los tratamientos más novedosos, secukinumab e ixekizumab, resultaron también los más caros, puesto

que son las terapias más recientes del estudio y, por tanto, hay una mayor proporción de inducciones que generan mayor sobrecoste. No obstante, aunque el coste de los tratamientos más novedosos suele ser mayor a los que ya llevan un tiempo en el mercado, el coste de mantenimiento teórico de estas terapias es inferior a la mayoría de tratamientos, y ello se refleja en la elevada variabilidad económica de secukinumab, con mayor intervalo de desviación estándar. Por tanto, es de esperar que en estudios posteriores, si los resultados de persistencia son buenos, el coste anual medio de estas terapias sea inferior al obtenido en nuestro estudio, como así lo indican algunos estudios teóricos donde, a partir de los dos años de tratamiento, el coste resulta inferior al de ustekinumab (157,158). Otro de los fármacos con mayor variabilidad económica es etanercept, debido a la gran variabilidad en las pautas de administración, algunas ya recogidas en ficha técnica, aunque también por la prolongación de algunos periodos de inducción.

5.6. Eficiencia

Muchos análisis coste-efectividad de fármacos son modelos teóricos que se basan en resultados de efectividad derivados de los ensayos clínicos, lo cual no refleja la efectividad real (157–161). Además, estos estudios y algunos retrospectivos como un reciente estudio italiano (162), emplean como parámetro de efectividad la reducción de PASI (PASI 75, 90 o 100) que, como ya hemos comentado, no sería una medida útil en la práctica clínica, puesto que los PASI basales de los que se parte pueden ya ser bajos. También es importante destacar de dónde se obtienen los datos de consumo, si de la prescripción del facultativo o de la retirada real por parte del paciente del servicio de farmacia del hospital. En nuestro estudio empleamos tanto resultados de efectividad como costes reales según las unidades retiradas y devueltas. Analizando el coste por persistencia, los mejores resultados se obtienen con ustekinumab, y en segundo lugar adalimumab, mientras que etanercept resultó la terapia menos eficiente. Además, los resultados de ustekinumab serían todavía mejores si eliminamos la remisión como causa de suspensión, la cual realmente no es sinónimo de ineffectividad, sino de éxito de la terapia.

La selección de la terapia a base de ensayo y error resulta costosa y frustrante tanto para clínicos como pacientes. Aunque ya existen estudios para la identificación de biomarcadores para predecir la respuesta a los tratamientos y escoger el más indicado para el paciente (163), todavía no son concluyentes y se necesitan estudios que puedan orientarnos en elección del tratamiento más efectivo y que garantice la sostenibilidad del sistema.

6. LIMITACIONES

En primer lugar, el presente estudio está limitado por su diseño retrospectivo y la participación de un solo centro, además de la diferencia en el número de participantes en los grupos, marcado por la fecha de aprobación de cada uno de los fármacos de estudio. Secukinumab e infliximab fueron aprobados durante los tres últimos años del estudio.

Otra de sus principales limitaciones estriba en la imposibilidad de evaluar la efectividad de las terapias intermitentes, valorando los periodos de enfermedad controlada sin fármaco posterior a la administración de un biológico (periodos interbrote), ya que se considerarían como tratamientos independientes con persistencias menores. Sin embargo, a excepción de etanercept, no es una práctica aprobada y los estudios avalan el uso de la terapia continua para un mayor control de la psoriasis (80).

En cuanto a seguridad, solo hemos tenido en cuenta los eventos adversos graves que causan suspensión de la terapia, por lo que pueden verse infravalorados, aunque la evaluación de la seguridad tampoco era el objetivo primario de este trabajo, y por ello solo se han tenido en cuenta aquellos eventos que podrían ocasionar la suspensión del tratamiento.

Finalmente, en cuanto al aspecto económico, solo hemos tenido en cuenta los costes directos de adquisición de los fármacos biológicos, sin considerar los costes indirectos (visitas de seguimiento, terapia combinada, etc.). Por ejemplo, los fármacos que se administran más frecuentemente suelen necesitar más visitas al servicio de farmacia para recogida del fármaco. También es frecuente en la práctica clínica el uso de terapia combinada de biológicos y tratamientos tópicos o sistémicos convencionales (164), que la mayoría de estudios económicos, incluyendo el nuestro, no suelen incluir. No obstante, en nuestro estudio solo el 17% de los tratamientos requirió terapia concomitante. Además, el coste real de los fármacos puede variar de un centro a otro por la individualización de las ofertas a cada hospital, lo que podemos observar en la tabla 5, comparándolo con los costes según la base de datos de medicamentos BotPlus2.0, sin ofertas. Al calcular el coste anual en función de las unidades retiradas de la unidad de farmacia hospitalaria, la última retirada de medicamentos antes de finalizar el periodo de estudio puede suponer reservas para un periodo mayor al restante en el estudio. Este sobrecoste es mayor cuanto menor es el periodo de estudio.

Estos resultados deben ser tenidos en cuenta en el tiempo en el que se llevó a cabo el estudio. Actualmente se han aprobado nuevas terapias, y nuevos biosimilares de etanercept y adalimumab que llevan a una mayor competencia de precios y ofertas.

7. CONCLUSIONES

Del trabajo realizado se extraen las siguientes conclusiones:

1. En estudios prácticos y a largo plazo el mantenimiento de un PASI absoluto bajo es mejor indicador de efectividad que el PASI 75.
2. La persistencia es un parámetro que refleja el éxito de la terapia, aportando una visión integral de los distintos factores que influyen en ella (efectividad, seguridad y tolerabilidad) y por tanto imprescindible en los estudios de eficiencia y la toma de decisiones clínicas.
3. La sustitución entre fármacos biológicos, por diversas causas, es una práctica muy extendida. Haber sido tratado previamente con un fármaco biológico no afecta a la efectividad y seguridad de la terapia.
4. La pérdida de efectividad, también conocida como fatiga biológica, es la causa más frecuente de suspensión de un tratamiento biológico. Sin embargo, la aparición de eventos adversos, principalmente infecciones y reacciones en el lugar de inyección, es la causa más frecuente de suspensión de adalimumab.
5. La adaptación de las posologías influye en el coste de las terapias. Las reducciones resultan beneficiosas en el aspecto económico y las optimizaciones reducen el fracaso terapéutico.
6. Ustekinumab es superior al resto de terapias en cuanto a efectividad a largo plazo, tanto en PASI como en persistencia, siendo el fármaco más prescrito durante el periodo de estudio. Además, presenta el mayor porcentaje de suspensiones por remisión de los síntomas de la psoriasis.
7. Secukinumab, al igual que etanercept, mostraron resultados inferiores al resto, sin dejar de tener en cuenta las limitaciones de secukinumab en cuanto al bajo número de pacientes y el corto periodo de estudio por su aprobación cercana a la finalización del estudio.
8. Adalimumab es el fármaco más económico. Sin embargo, ustekinumab resulta el fármaco más eficiente.
9. Es imprescindible acompañar los estudios económicos de la evaluación de criterios de eficiencia, basados en datos de efectividad reales. De lo contrario la priorización puede ser considerada arbitraria.

8. RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

Al tratarse de un estudio retrospectivo no ha sido necesaria la realización de experimentos adicionales en seres humanos ni en animales. Los pacientes incluidos en el estudio fueron tratados según los protocolos de tratamiento habituales en el hospital.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes, con la aprobación del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón (anexo 1). Únicamente el personal habilitado para ello ha podido acceder a la información personal de los pacientes, información que ha sido codificada para la obtención de resultados.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en el siguiente estudio no se han dado a conocer datos privados de los pacientes incluidos. Puesto que se trata de un estudio retrospectivo no ha sido necesaria la solicitud del consentimiento informado de los pacientes.

Financiación

El estudio no ha sido financiado por ningún ente promotor.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global report on psoriasis [Internet]. World Health Organization; 2016 [citado 14 ago 2021]. 48 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417>
2. Grozdev I, Korman NJ. Psoriasis: Epidemiology, Potential Triggers, Disease Course. En: Weinberg JM, Lebwohl M, editores. *Advances in Psoriasis: A Multisystemic Guide* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [citado 27 ago 2021]. p. 27-37. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-54859-9_4
3. Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Smandía JA. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(6):867-73.
4. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10281):1301-15.
5. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590.
6. Puig L, Ruiz de Morales JG, Dauden E, Andreu JL, Cervera R, Adán A, et al. La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) en España. *Rev Esp Salud Publica*. 2019;93.
7. Mahiques-Santos L, Soriano-Navarro CJ, Perez-Pastor G, Tomas-Cabedo G, Pitarch-Bort G, Valcuende-Cavero F. Psoriasis y enfermedad arterial coronaria isquémica. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(2):112-6.
8. de Korte J, Sprangers MA, Mombers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9(2):140-7.
9. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(s2):1-70.
10. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-94.
11. Sanz-Gil R, Marín Castejón A, Valcuende-Cavero F, Montesinos MC. Los queratinocitos psoriásicos como modelo de enfermedad autoinflamatoria sistémica. *SEBBM*. 2020;206:20-5.
12. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and Genetics. *Acta Derm-Venereol*. 2020;100:54-64.
13. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NVC, Jenisch S, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet*. 2006;78(5):827-51.
14. Update on the Pathophysiology of Psoriasis [Internet]. [citado 12 sep 2021]. Disponible en: <https://www.mdedge.com/dermatology/article/178437/psoriasis/update-pathophysiology-psoriasis>
15. Duque Cardona LY, Sotelo Tascón J, Velásquez Lopera MM. Elementos clave de la inmunogenética de la psoriasis: A review. *Iatreia*. 2014;27(4):439-48.

16. Puig L, Julià A, Marsal S. Psoriasis: bases genéticas y patogenéticas. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(6):535-45.
17. Herraiz MR, Pereyra-Rodríguez JJ. La genética de la psoriasis. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2016; 44 (3): 159-66
18. Gallo E, Cabaleiro T, Román M, Abad-Santos F, Daudén E. Estudio de los polimorfismos genéticos de la región promotora del TNF- α en pacientes españoles afectados de psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(4):301-7.
19. Wang L, Zhou H. A Meta-Analysis of the Relationship between Tumor Necrosis Factor- α Polymorphisms and Psoriasis. *DRM.* 2021;237(1):39-45.
20. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke WH, et al. The Role of IL-23 and the IL-23/TH 17 Immune Axis in the Pathogenesis and Treatment of Psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(10):1616-1626. doi: 10.1111/jdv.14433. Epub 2017 Aug 29. PMID: 28653490; PMCID: PMC5697699.
21. O’Rielly DD, Jani M, Rahman P, Elder JT. The Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2019;95:46-50.
22. Warren R, Menter A, editores. *Handbook of Psoriasis and Psoriatic Arthritis [Internet].* 1.a ed. Cham: Springer International Publishing : Imprint: Adis; 2016. 116 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-18227-8>
23. Grželj J, Sollner Dolenc M. The role of xenobiotics in triggering psoriasis. *Arch Toxicol.* 2020;94(12):3959-82.
24. Camargo CM dos S, Brotas AM, Ramos-e-Silva M, Carneiro S. Isomorphic phenomenon of Koebner: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(6):741-9.
25. Pezzolo E, Naldi L. The relationship between smoking, psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(1):41-8.
26. Kunz M, Simon JC, Saalbach A. Psoriasis: Obesity and Fatty Acids. *Front Immunol.* 2019;10:1807.
27. Puig L. Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(9):1007-11.
28. Lauffer F, Eyerich K, Boehncke WH, Asadullah K, Beissert S, Ghoreschi K, et al. Cytokines of the IL-17 family in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(7):675-81.
29. Panzeri RL. Interpretación del mecanismo fisiopatogénico de la psoriasis. *Rev argent dermatol.* 2009;118-32.
30. Kollipara R, Downing C, Gordon R, Tying S. Interleukin-23 in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Skin Therapy Lett.* 2015;20(2):1-4.
31. Bugaut H, Aractingi S. Major Role of the IL17/23 Axis in Psoriasis Supports the Development of New Targeted Therapies. *Front Immunol.* 2021;12:621956.
32. Bhutani T, Liao W, Nakamura M, editores. *Evidence-Based Psoriasis: Diagnosis and Treatment [Internet].* 1.a ed. Cham: Springer International Publishing: Imprint: Springer; 2018. 148 p. (Updates in Clinical Dermatology). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-90107-7>

33. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol.* 2016;38(1):11-27.
34. Carrasquillo OY, Pabón-Cartagena G, Falto-Aizpurua LA, Santiago-Vázquez M, Cancel-Artau KJ, Arias-Berrios G, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis with biologics: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):151-8.
35. Bachelez H. Pustular Psoriasis: The Dawn of a New Era. *Acta Derm Venereol.* 2020;100:87-92.
36. Crowley JJ, Pariser DM, Yamauchi PS. A brief guide to pustular psoriasis for primary care providers. *Postgrad Med.* 2021;133(3):330-44.
37. Maertínez-Pizarro S. Características y manejo de la psoriasis pustulosa. *Enfermería Dermatológica.* 2019;13(38):10-5.
38. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):861-7.
39. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(1):1-10.
40. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-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.
41. 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. Parte 1. «Conceptos y manejo general de la psoriasis con terapia biológica». *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113(3):261-77.
42. Belinchón Romero I, Daudén E, Ferrándiz Foraster C, González-Cantero Á, Carrascosa Carrillo JM. Therapeutic goals and treatment response evaluation in moderate to severe psoriasis: an experts opinion document. *Ann Med.* 2021;53(1):1727-36.
43. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez RF, Belinchón I, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos, 2013. I. Consideraciones de eficacia y selección del tratamiento. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(8):694-709.
44. Girolomoni G, Gisondi P. Psoriasis and systemic inflammation: underdiagnosed enthesopathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23 Suppl 1:3-8.
45. González-Gay MA, González-Vela C, González-Juanatey C. Psoriasis: a Skin Disease Associated With Increased Cardiovascular Risk. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(7):595-8.
46. González-Parra S, Daudén E. Psoriasis y depresión: el papel de la inflamación. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 1 de enero de 2019;110(1):12-9.
47. Lorenzetti MS, Restifo EJ. Tratamiento biológico en psoriasis: Revisión bibliográfica. *Rev. argent. dermatol.* 2012;93(2):38-55.

48. Bravo Freire GM, Moya Proaño JD, Cueto Barrera CJ, Segovia Orozco AM. Terapia biológica para la psoriasis moderada a severa. JAH. 2020;3(2):78-83.
49. FICHA TECNICA REMICADE 100 MG POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 23 oct 2021]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99116001/FT_99116001.html
50. FICHA TECNICA HUMIRA 40 MG SOLUCIÓN INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 23 oct 2021]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT_103256017.html
51. FICHA TECNICA ENBREL 25 mg SOLUCION INYECTABLE EN JERINGAS PRECARGADAS [Internet]. [citado 23 oct 2021]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99126013/FT_99126013.html
52. FICHA TECNICA STELARA [Internet]. [citado 23 oct 2021]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/08494003/FT_08494003.pdf
53. FICHA TECNICA COSENTYX 150 MG SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 23 oct 2021]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114980005/FT_114980005.html
54. FICHA TECNICA TALTZ 80 mg SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. [citado 23 oct 2021]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151085001/FT_1151085001.html
55. FICHA TECNICA CIMZIA 200 MG SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. [citado 21 dic 2023]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109544001/FT_109544001.html
56. FICHA TECNICA ILUMETRI 100 MG SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. [citado 21 dic 2023]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181323001/FT_1181323001.html
57. FICHA TECNICA KYNTHEUM 210 MG SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. [citado 21 dic 2023]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161155001/FT_1161155001.html
58. FICHA TECNICA SKYRIZI 150 mg SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. [citado 21 dic 2023]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191361003/FT_1191361003.html
59. FICHA TECNICA TREMFYA 100 MG SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. [citado 21 dic 2023]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171234001/FT_1171234001.html
60. Papp KA, Lebwohl MG. Onset of action of biologics in patients with moderate-to-severe psoriasis. J Drugs Dermatol. 2017;17(3):247-50.
61. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G, Gisondi P, Paul C, Ormerod AD, et al. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(12):1951-63.

62. Smith CH, Yiu ZZN, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):628-37.
63. Ramachandran V, Cline A, Feldman SR. Summary of Published Treatment Guidelines. En: Weinberg JM, Lebwohl M, editores. *Advances in Psoriasis: A Multisystemic Guide* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [citado 12 oct 2021]. p. 399-414. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-54859-9_28
64. Martin G, Young M, Aldredge L. Recommendations for Initiating Systemic Therapy in Patients with Psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(4):13-26.
65. Pina T, Corrales A, Lopez-Mejias R, Armesto S, Gonzalez-Lopez MA, Gómez-Acebo I, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy improves endothelial function and arterial stiffness in patients with moderate to severe psoriasis: A 6-month prospective study. *J Dermatol*. 2016;43(11):1267-72.
66. Villani AP. Treatment of cutaneous psoriasis before, during and after pregnancy. *Eur J Dermatol*. 2020;30(SUPPL 1):8-13.
67. Boggs JME, Griffin L, Ahmad K, Hackett C, Ramsay B, Lynch M. A retrospective review of pregnancies on biologics for the treatment of dermatological conditions. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45(7):880-3.
68. Babuna Kobaner G, Polat Ekinici A. Use of biologic therapies for psoriasis during pregnancy and long-term outcomes of exposed children: A 14-year real-life experience at a tertiary center in Turkey and review of the literature. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14420.
69. Levin EC, Gupta R, Brown G, Malakouti M, Koo J. Biologic fatigue in psoriasis. *J Dermatol Treat*. 2014;25(1):78-82.
70. de la Brassinne M, Ghislain PD, Lambert JLW, Lambert J, Segaert S, Willaert F. Recommendations for managing a suboptimal response to biologics for moderate-to-severe psoriasis: A Belgian perspective. *J Dermatol Treat*. 2016;27(2):128-33.
71. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):261-73.
72. Chiu HY, Wang TS, Chan CC, Lin SJ, Tsai TF. Risk Factor Analysis for the Immunogenicity of Adalimumab Associated with Decreased Clinical Response in Chinese Patients with Psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(6):711-6.
73. Pink AE, Fonia A, Allen MH, Smith CH, Barker JNWN. Antinuclear antibodies associate with loss of response to antitumour necrosis factor-alpha therapy in psoriasis: a retrospective, observational study. *Br J Dermatol*. 2010;162(4):780-5.
74. Kui R, Gal B, Gaal M, Kiss M, Kemeny L, Gyulai R. Presence of antidrug antibodies correlates inversely with the plasma tumor necrosis factor (TNF)-alpha level and the efficacy of TNF-inhibitor therapy in psoriasis. *J Dermatol*. 2016;43(9):1018-23.
75. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, Baraliakos X, Reich K, Blauvelt A, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):111.

76. Syed YY. Ixekizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(1):147-58.
77. Avendaño S. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ixekizumab (Taltz®) en el tratamiento de la psoriasis en placas. [Internet] [citado 23 oct 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ixekizumab-Taltz-psoriasis.pdf>
78. Garcia H. Informe de Posicionamiento Terapéutico de secukinumab (Cosentyx®). [Internet] [citado 23 oct 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-secukinumab-Cosentyx.pdf>
79. National Institute for Health and Clinical Excellence. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG153/Guidance/pdf/English> [Internet]. NICE; 2017 [citado 3 abr 2022]. Psoriasis: Assessment and management. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153>
80. Mrowietz U, de Jong EMGJ, Kragballe K, Langley R, Nast A, Puig L, et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(4):438-53.
81. Brezinski EA, Armstrong AW. Off-Label Biologic Regimens in Psoriasis: A Systematic Review of Efficacy and Safety of Dose Escalation, Reduction, and Interrupted Biologic Therapy. *PLoS One*. 2012;7(4):e33486.
82. Moore A, Gordon KB, Kang S, Gottlieb A, Freundlich B, Xia HA, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(4):598-603.
83. Gelfand JM, Kimball AB, Mostow EN, Chiu CF, Patel V, Xia HA, et al. Patient-Reported Outcomes and Health-Care Resource Utilization in Patients with Psoriasis Treated with Etanercept: Continuous versus Interrupted Treatment. *Value Health*. 2008;11(3):400-7.
84. Gordon KB, Gottlieb AB, Langley RG, van de Kerkhof P, Belasco KT, Sundaram M, et al. Adalimumab retreatment successfully restores clinical response and health-related quality of life in patients with moderate to severe psoriasis who undergo therapy interruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):767-76.
85. Chiu HY, Hui RY, Tsai TF, Chen YC, Chang Liao NF, Chen PH, et al. Predictors of time to relapse following ustekinumab withdrawal in patients with psoriasis who had responded to therapy: An eight-year multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;S0190-9622(19)30142-2.
86. Wang CY, Foley P, Baker C, Rademaker M. Biological Therapy Interruption and Re-Treatment in Chronic Plaque Psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2021;20(10):1063-71.
87. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029-72.
88. van den Reek JMPA, Zweegers J, Kievit W, Otero ME, van Lümig PPM, Driessen RJB, et al. «Happy» drug survival of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis in daily practice care: results from the BioCAPTURE network. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1189-96.

89. Gómez-García F, Epstein D, Isla-Tejera B, Lorente A, Vélez García-Nieto A, Ruano J. Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the interleukin-23-T helper 17 pathway for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2017;176(3):594-603.
90. Armstrong AW, Foster SA, Comer BS, Lin CY, Malatestinic W, Burge R, et al. Real-world health outcomes in adults with moderate-to-severe psoriasis in the United States: a population study using electronic health records to examine patient-perceived treatment effectiveness, medication use, and healthcare resource utilization. *BMC Dermatol*. 2018;18:4.
91. Ventayol P. Drug Survival Rates And Cost of Biological Agents for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis in the Balearic Islands (Spain). *Value Health*. 2014;17(7):A610.
92. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2011;164(5):1091-6.
93. Ryan C, Korman NJ, Gelfand JM, Lim HW, Elmets CA, Feldman SR, et al. Research gaps in psoriasis: opportunities for future studies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(1):146-67.
94. Scheinberg M. A new era in psoriasis and psoriatic arthritis therapy: new mechanisms of action and the introduction of biogeneric drugs. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55(6):469-70.
95. Gerdes S, Körber A, Biermann M, Karnthaler C, Reinhardt M. Absolute and relative psoriasis area and severity index (PASI) treatment goals and their association with health-related quality of life. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(5):470-5.
96. Mahil S k., Wilson N, Dand N, Reynolds N j., Griffiths C e. m., Emsley R, et al. Psoriasis treat to target: defining outcomes in psoriasis using data from a real-world, population-based cohort study (the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register, BADBIR). *Br J Dermatol*. 2020;182(5):1158-66.
97. Van Muijen ME, Thomas SE, Groenewoud HMM, Otero ME, Ossenkoppele PM, Njoo MD, et al. Direct Comparison of Real-world Effectiveness of Biologics for Psoriasis using Absolute and Relative Psoriasis Area and Severity Index Scores in a Prospective Multicentre Cohort. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:adv00712.
98. Puig L, Dossenbach M, Berggren L, Ljungberg A, Zachariae C. Absolute and Relative Psoriasis Area and Severity Indices (PASI) for Comparison of the Efficacy of Ixekizumab to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis: An Integrated Analysis of UNCOVER-2 and UNCOVER-3 Outcomes. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(11):971-7.
99. del Alcázar Viladomiu E, Lamas Doménech N, Salleras Redonnet M. PASI absoluto versus PASI relativo en la práctica clínica real. *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110(7):606-10.
100. Georgakopoulos JR, Lam K, Sandhu VK, Ighani A, Phung M, Piguet V, et al. Comparative 12-week effectiveness and safety outcomes of biologic agents ustekinumab, secukinumab and ixekizumab for the treatment of plaque psoriasis: a real-world multicenter retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):E416-8.
101. Cui L, Chen R, Subedi S, Yu Q, Gong Y, Chen Z, et al. Efficacy and safety of biologics targeting IL-17 and IL-23 in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol*. 2018;62:46-58.

102. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(3):400-9.
103. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B, Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(3):464-83.
104. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bianchi L, Chiricozzi A, et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):774-90.
105. Daudén E, Vidal D, Romero A, Bordel MT, Rivera R, Márquez J, et al. [Artículo traducido] Gravedad de la psoriasis, calidad de vida relacionada con la salud, productividad laboral y deterioro de la actividad en pacientes con psoriasis moderada a grave que reciben tratamiento sistémico: datos de la vida real de la práctica clínica en España. *Actas Dermosifiliogr*. [Internet]. 2023 [citado 21 dic 2023]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731023008657>
106. Sanz-Gil R, Pellicer A, Montesinos MC, Valcuende-Cavero F. Improved effectiveness from individualized dosing of self-administered biologics for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a 5-year retrospective chart review from a Spanish University Hospital. *J Dermatol Treat*. 2020;31(4):370-7.
107. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):60-69.e9.
108. Yasmeen N, Sawyer LM, Malottki K, Levin LÅ, Apol ED, Jemec GB. Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year. *J Dermatolog Treat*. 2020;0(0):1-15.
109. Yiu ZZN, Mason KJ, Hampton PJ, Reynolds NJ, Smith CH, Lunt M, et al. Randomized Trial Replication Using Observational Data for Comparative Effectiveness of Secukinumab and Ustekinumab in Psoriasis A Study From the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register. *JAMA Dermatol*. 2021;157(1):66-73.
110. Sawyer LM, Cornic L, Levin LA, Gibbons C, Moller AH, Jemec GB. Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):355-66.
111. Lopez Jimenez P, Suarez Perez J, Herrera Acosta E, Aguilera Arjona J, Mendiola Fernandez MV, Bosch Garcia R, et al. Secukinumab versus ustekinumab for skin clearance in patients with moderate to severe psoriasis after a year of treatment: Real-world practice. *Dermatol Ther*. 2019;32(4):e12937.
112. Ozcelik S, Kilic FA, Basara R. Retrospective analysis of patients with psoriasis receiving biological therapy:Real-lifedata. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14336.
113. Colombo D, Bianchi L, Fabbrocini G, Corrao S, Offidani A, Stingeni L, et al. Real-world evidence of biologic treatments in moderate-severe psoriasis in Italy: Results of the CANOVA

(Effectiveness of biologic treatments for plaque psoriasis in Italy: An observational longitudinal study of real-life clinical practice) study. *Dermatol Ther.* 2022;35(1):e15166.

114. Strober BE. Why Biologic Therapies Sometimes Lose Efficacy. *Semin Cutan Med Surg.* 2016;35:S78-80.

115. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2015;172(1):244-52.

116. Seneschal J, Lacour JP, Bewley A, Faurby M, Paul C, Pellacani G, et al. A multinational, prospective, observational study to estimate complete skin clearance in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with biologics in a REAL world setting (PSO-BIO-REAL). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):2566-73.

117. Schwensen JF, Clemmensen A, Sand C, Gniadecki R, Skov L, Zachariae C, et al. Effectiveness and safety of secukinumab in 69 patients with moderate to severe plaque psoriasis: A retrospective multicenter study. *Dermatol Ther.* 2017;30(6).

118. Takahashi N, Noda S, Taniguchi T, Adachi M. Efficacy comparison of ustekinumab between anti-tumor necrosis factor- α drug-naïve and anti-tumor necrosis factor- α drug-resistant Japanese psoriasis cases. *Int J Dermatol.* 2015;54(10):1194-8.

119. Clemmensen A, Spon M, Skov L, Zachariae C, Gniadecki R. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(9):1037-40.

120. Gil-Sierra MD, Ríos-Sánchez E, Briceño-Casado MDP. Uso de ustekinumab tras otras terapias biológicas en psoriasis moderada-grave: Resultados en salud en vida real a largo plazo. *Farm Hosp.* 2020;44(5):218-21.

121. Armesto S, Coto-Segura P, Mayorga J, Illaro A, Santos-Juanes J. Efficacy of adalimumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A retrospective study of 100 patients in daily practice. *J Dermatol Treat.* 2015;26(1):49-53.

122. Cozzani E, Wei Y, Burlando M, Signori A, Parodi A. Serial biologic therapies in psoriasis patients: A 12-year, single-center, retrospective observational study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(1):37-44.

123. Wilke T, Mueller S, Lee SC, Majer I, Heisen M. Drug survival of second biological DMARD therapy in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective non-interventional cohort analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18:332.

124. Bhutani T, Koo J. Paradoxical worsening of psoriasis when switching from etanercept to adalimumab: a case series. *J Dermatolog Treat.* 2011;22(2):75-8.

125. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naïve patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):817-21.

126. Wang TS, Tsai TF. Biologics switch in psoriasis. *Immunotherapy.* 2019;11(6):531-541.

127. Puig L. Treatment of moderate to severe plaque psoriasis with biologics: analysis of the additional cost of temporary dose escalation vs switch to another biologic after failure of maintenance therapy. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(4):401-12.
128. Dávila-Seijo P, García-Doval I. El análisis de supervivencia no es un buen método para evaluar la seguridad o la efectividad de los tratamientos sistémicos en psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(1):3-5.
129. Arnold T, Schaarschmidt ML, Herr R, Fischer JE, Goerdts S, Peitsch WK. Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;14(11):1089-99.
130. van den Reek JMPA, van Vugt LJ, van Doorn MBA, van der Kraaij GE, de Kort WJA, Lucker GPH, et al. Initial Results of Secukinumab Drug Survival in Patients with Psoriasis: A Multicentre Daily Practice Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(7):648-54.
131. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker JNWN, Burden AD, et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2015;135(11):2632-40.
132. Iskandar IYK, Warren RB, Lunt M, Mason KJ, Evans I, McElhone K, et al. Differential Drug Survival of Second-Line Biologic Therapies in Patients with Psoriasis: Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2018;138(4):775-84.
133. Inzinger M, Wippel-Slupetzky K, Weger W, Richter L, Mlynek A, Fleischander B, et al. Survival and Effectiveness of Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibitors in the Treatment of Plaque Psoriasis under Daily Life Conditions: Report from the Psoriasis Registry Austria. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(2):207-12.
134. Gooderham MJ, Lynde C, Turchin I, Avadisian M, Labelle M, Papp KA. Real-world, long-term treatment patterns of commonly used biologics in Canadian patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *J Dermatol*. 2022;49(1):95-105.
135. van den Reek JMPA, Kievit W, de Jong EMGJ. Comment on "Drug survival analysis is not a good method for assessing the safety or effectiveness of systemic therapies in psoriasis". *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(7):695-6.
136. Zweegers J, van den Reek JMPA, van de Kerkhof PCM, Otero ME, Kuijpers ALA, Koetsier MIA, et al. Body mass index predicts discontinuation due to ineffectiveness and female sex predicts discontinuation due to side-effects in patients with psoriasis treated with adalimumab, etanercept or ustekinumab in daily practice: a prospective, comparative, long-term drug-survival study from the BioCAPTURE registry. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):340-7.
137. Shalom G, Cohen AD, Ziv M, Eran CB, Feldhamer I, Freud T, et al. Biologic drug survival in Israeli psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):662-9.e1.
138. Mourad AI, Gniadecki R. Biologic Drug Survival in Psoriasis: A Systematic Review & Comparative Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 18;7:625755.
139. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, Broesby-Olsen S, Dam TN, Bryld LE, et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):509-19.

140. Kishimoto M, Komine M, Kamiya K, Sugai J, Mieno M, Ohtsuki M. Drug survival of biologic agents for psoriatic patients in a real-world setting in Japan. *J Dermatol*. 2020;47(1):33-40.
141. Tsai YC, Tsai TF. Switching biologics in psoriasis-practical guidance and evidence to support. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(5):493-503.
142. Honda H, Umezawa Y, Kikuchi S, Yanaba K, Fukuchi O, Ito T, et al. Switching of biologics in psoriasis: Reasons and results. *J Dermatol*. 2017;44(9):1015-9.
143. Bayaraa B, Imafuku S. Sustainability and switching of biologics for psoriasis and psoriatic arthritis at Fukuoka University Psoriasis Registry. *J Dermatol*. 2019;46(5):389-98.
144. Özkur E, Kivanç Altunay İ, Oğuz Topal İ, Aytekin S, Topaloğlu Demir F, Özkök Akbulut T, et al. Switching Biologics in the Treatment of Psoriasis: A Multicenter Experience. *Dermatology*. 2021;237(1):22-30.
145. Esposito M, Gisondi P, Conti A, Giunta A, Del Giglio M, Di Mercurio M, et al. Dose adjustment of biologic therapies for psoriasis in dermatological practice: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):863-9.
146. Kim TH, Kim DC, Lee ES. Clinical Features and Treatment Considerations When Switching Biologics in Korean Patients with Severe Psoriasis: A Retrospective Single-Centered Study. *Korean J Dermatol*. 2021;59(9):707-12.
147. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2015;135(11):2641-8.
148. Baniandres O, Rodriguez-Soria VJ, Romero-Jimenez RM, Suarez R. Does Modification in Biologic Therapy for Moderate to Severe Psoriasis: A Descriptive Analysis in a Clinical Practice Setting. *Actas Dermosifilogr*. 2015;106(7):569-77.
149. Gambardella A, Licata G, Sohr A. Dose Adjustment of Biologic Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis in the Real World: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(4):1141-56.
150. Iskandar IYK, Ashcroft DM, Warren RB, Evans I, McElhone K, Owen CM, et al. Patterns of biologic therapy use in the management of psoriasis: cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *Br J Dermatol*. 2017;176(5):1297-307.
151. Atalay S, van der Schoot LS, Vandermaesen L, van Vugt LJ, Eilander M, van den Reek JMPA, et al. Evaluation of a One-step Dose Reduction Strategy of Adalimumab, Etanercept and Ustekinumab in Patients with Psoriasis in Daily Practice. *Acta Derm Venereol*. 2021;101:adv00463.
152. Atalay S, van den Reek JMPA, Otero ME, Njoo MD, Mommers JM, Ossenkoppele PM, et al. Health Economic Consequences of a Tightly Controlled Dose Reduction Strategy for Adalimumab, Etanercept and Ustekinumab Compared with Standard Psoriasis Care: A Cost-utility Analysis of the CONDOR Study. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:adv00340.
153. Atalay S, van den Reek JMPA, Groenewoud JMM, van de Kerkhof PCM, Kievit W, de Jong EMGJ. Two-year follow-up of a dose reduction strategy trial of biologics adalimumab,

etanercept, and ustekinumab in psoriasis patients in daily practice. *J Dermatol Treat.* 2022;33(3):1591-7.

154. Atalay S, Berends SE, Groenewoud HMM, Mathot RAA, Njoo DM, Mommers JM, et al. Serum drug levels and anti-drug antibodies in the context of dose tapering by interval prolongation of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis patients: results of the CONDOR trial. *J Dermatol Treat* [Internet]. [citado 24 jul 2022]; Disponible en: <https://www.webofscience.com/api/gateway?GWVersion=2&SrcAuth=DynamicDOIArticle&SrcApp=UA&KeyAID=10.1080%2F09546634.2022.2043546&DestApp=DOI&SrcAppSID=EUW1ED0E311eSpSshCVmhU5sQTsCF&SrcJTitle=JOURNAL+OF+DERMATOLOGICAL+TREATMENT&DestDOIRegistrantName=Informa+UK+%28Taylor+%26+Francis%29>

155. van Muijen ME, van der Schoot LS, van den Reek JMPA, de Jong EMGJ. Attitudes and behaviour regarding dose reduction of biologics for psoriasis: a survey among dermatologists worldwide. *Arch Dermatol Res.* 2022;314(7):687-95.

156. Puig L. Dose escalation may be effective in patients with psoriasis after treatment failure or suboptimal response, but switching to adalimumab is the most cost-effective measure in different scenarios. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):674-6.

157. Costa-Scharplatz M, Lang A, Gustavsson A, Fasth A. Cost-Effectiveness of Secukinumab Compared to Ustekinumab in Patients with Psoriasis from a Swedish Health Care Perspective. *Value Health.* 2015;18(7):A422-A422.

158. Tzanetakos C, Kourlaba G, Chatzikou M, Antoniou C, Ioannidis D, Lefaki I, et al. Cost-Effectiveness of Secukinumab Compared with Ustekinumab and Etanercept for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis in Greece. *Value Health.* 2016;19(7):A569-A569.

159. Sun HY, Keller E, Suresh H, Sebaratnam DF. Biologics for severe, chronic plaque psoriasis: An Australian cost-utility analysis. *JAAD International.* 2021;5:1-8.

160. Wu JJ, Feldman SR, Rastogi S, Menges B, Lingohr-Smith M, Lin J. Comparison of the cost-effectiveness of biologic drugs used for moderate-to-severe psoriasis treatment in the United States. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(8):769-74.

161. Núñez M, Huete T, de la Cueva P, Sacristán JA, Hartz S, Dilla T. Evaluación de la eficiencia de los tratamientos biológicos en la psoriasis moderada a grave en España: análisis de coste por número necesario a tratar (NNT). *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110(7):546-53.

162. Zagni E, Bianchi L, Fabbrocini G, Corrao S, Offidani A, Stingeni L, et al. A real-world economic analysis of biologic therapies for moderate-to-severe plaque psoriasis in Italy: results of the CANOVA observational longitudinal study. *BMC Health Serv Res.* 2021;21:924.

163. Strober B, Pariser D, Deren-Lewis A, Dickerson TJ, Lebwohl M, Menter A. A Survey of Community Dermatologists Reveals the Unnecessary Impact of Trial-and-Error Behavior on the Psoriasis Biologic Treatment Paradigm. *Dermatol Ther.* 2021;11(5):1851-60.

164. Zweegers J, Otero ME, van den Reek JMPA, van Lümig PP, Driessen RJ, Kievit W, et al. Effectiveness of Biologic and Conventional Systemic Therapies in Adults with Chronic Plaque Psoriasis in Daily Practice: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(4):453-8.

ANEXOS



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. ROSER SANZ GIL

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **25 de marzo de 2015**, por **D. ROSER SANZ GIL**, para la clasificación del estudio titulado **“Estudio de la eficiencia de los fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave”**, con código **RSG-TNF-2015-01** y cuyo promotor es **D. ROSER SANZ GIL**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.



Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁴⁾

Madrid, a **25 de marzo de 2015**

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

César Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

⁴ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIM)

D. PABLO JULIANI IZQUIERDO, Secretario Técnico del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón.

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado en fecha 29 de abril de 2020 la enmienda al Estudio analítico observacional retrospectivo EPA-OD código: **RSG-TNF-2015-01**

Titulado:

”Eficiencia de los fármacos biológicos de autoadministración para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave”. Investigadora Principal: **D^a Roser Sanz Gil**

El Comité considera que la enmienda del mencionado estudio cumple los requisitos necesarios de idoneidad del mismo en relación con sus objetivos y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

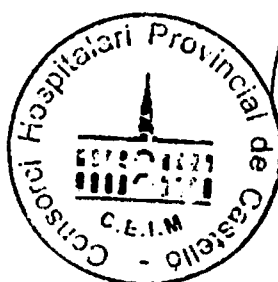
El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto este Comité acepta la aprobación de dicha enmienda al estudio mencionado que será realizado en el Hospital la Plana de Villarreal.

Lo que firmo en Castellón a 29 de abril de 2020



Fdo. Pablo Juliani Izquierdo

Anexo 3. Autorización del Fichero de investigación

REGISTRE GENERAL D'ENTRADA

Nº. 1739

FORMULARIO DE SOLICITUD DE CREACIÓN DEL FICHERO DE INVESTIGACIÓN

Nombre del Proyecto de investigación:

ESTUDIO DE LA EFICIENCIA DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS DE AUTOADMINISTRACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS MODERADA-GRAVE

Nombre/apellidos y NIF de los investigadores:

Roser Sanz Gil – 44530593V
Maria Carmen Montesinos Mezquita – 18959088G
Francisca Valcuende Caverio – 07942109W

CONSIDERACIONES A TENER EN CUENTA

- A.- Los investigadores tienen la obligación de avisar a la responsable de seguridad cuando finalice el Proyecto (ballester_fra@gva.es).
- B.- Los datos de esta investigación no podrán ser transferidos a TERCEROS.
- C.- Se recuerda a los investigadores, que con este fichero están sujetos al cumplimiento de las obligaciones de los usuarios de los sistemas de información, que son las siguientes:

1.1. Confidencialidad y deber de secreto. El usuario debe guardar secreto profesional sobre cualquier tipo de información corporativa y, de forma especial, sobre la de carácter personal, que haya sido conocida directa o indirectamente en el desarrollo de sus funciones laborales. Este deber subsiste incluso una vez concluida la relación contractual o laboral con la organización. (LOPD art.10; PS-GV art. 10)

1.2. Uso y acceso adecuado a la información. El uso de la información debe ajustarse en todo momento a la finalidad que le sea propia. El usuario debe acceder únicamente a la información necesaria para cumplir sus obligaciones. Cuando este acceso se encuentre sujeto a un sistema de autorizaciones, deberá contar con la credencial pertinente y constar en el listado de accesos. En el caso de que el usuario requiera, para el desarrollo de su trabajo, acceder a ficheros o documentos a cuyo acceso no esté autorizado, deberá ponerlo en conocimiento del correspondiente responsable. (LOPD art. 4.1; RLOPD art. 8.2, 9.1, 11.3; ENS II.op.acc.4, II.org.4; PS-GV art. 8)

1.3. Custodia de la información dentro de los locales de la CS/AVS. El usuario que se encuentre al cargo de información en tramitación, revisión o transporte debe custodiar e impedir en todo momento que pueda ser accedida por personas no autorizadas. El usuario debe guardar todos los soportes físicos y/o documentos que contengan información





corporativa y, especialmente, de carácter personal, en un lugar seguro cuando éstos no sean usados, particularmente fuera de la jornada laboral. Su puesto de trabajo deberá permanecer despejado y contener la mínima cantidad de documentos con información corporativa y, especialmente, de carácter personal, que sea requerida para la actividad que se esté realizando en cada momento.

Asimismo, el encargado del transporte de cualquier soporte de información dentro de los locales de la CS/AVS deberá velar en todo momento, desde su recepción hasta su entrega, para que la protección de esta información no se vea comprometida en ningún instante. (ENS II.mp.eq.1; RLOPD arts.108, 114)

1.4. Custodia de la información en tránsito. Queda prohibido el traslado de cualquier dispositivo portátil, soporte informático (CD, DVD, disco duro, memorias, etc.), listado o documento en los que se almacene información corporativa y, especialmente, de carácter personal, fuera de los locales e instalaciones de la CS/AVS, *sin la autorización previa y expresa del responsable de seguridad*. En caso de traslado de información, el responsable de seguridad indicará las medidas que deben implementarse para evitar y detectar la sustracción, pérdida, y acceso indebido o manipulación de la información durante su transporte. (RLOPD arts. 86, 92, 97, 101.2-3; ENS art. 21, II.mp.eq.3, II.mp.sí.1-5, II.mp.s.1; PS-GV art. 13)

1.5. Protección de los ficheros temporales o de las copias de documentos. Los *ficheros de carácter temporal o copias de documentos* son aquellos en los que se almacenan datos de carácter personal, generados para el cumplimiento de una necesidad determinada o trabajos temporales y auxiliares, siempre y cuando su existencia no sea superior a un mes. El usuario debe borrar estos ficheros de carácter temporal o eliminar las copias de documentos una vez que hayan dejado de ser necesarios para los fines que motivaron su creación. Mientras estos ficheros estén vigentes, deberán cumplir las medidas de seguridad propias al tipo de información que almacenen. Si, transcurrido el mes, el usuario necesita continuar utilizando la información almacenada en el fichero, deberá comunicarlo al responsable de seguridad para adoptar las medidas oportunas sobre el mismo. (RLOPD art. 87)

1.6. Supervisión de los accesos y usos de la información realizados. Tanto el acceso a la información, como la actividad informatizada que realice el usuario quedarán totalmente registrados. De acuerdo con la ley, este registro será posteriormente revisado para detectar posibles accesos y usos indebidos de información. En este sentido, el usuario debe facilitar su identificación en el acceso a áreas restringidas de sistemas de información para que pueda comprobarse si está autorizado. (RLOPD arts. 93.2, 103, 111, 113; ENS art. 14.1, II.op.acc.1, II.mp.if.2; PS-GV arts. 8.3, 9)

1.7. La seguridad de la información como proceso integral. El usuario debe colaborar activamente en la seguridad de la información corporativa. Su participación en cualquier fase del tratamiento implica responder, en la medida de sus responsabilidades, de la seguridad y buen uso de la información. De manera especial el usuario deberá colaborar en la prevención, detección y control de los riesgos derivados de actuaciones negligentes, ignorancia de las normas, fallos técnicos, de organización o de coordinación, o instrucciones inadecuadas. Asimismo, el usuario tiene el deber de leer y cumplir las normas de seguridad y buenas prácticas que, en relación con el tratamiento de datos, establezca la CS/AVS. (ENS II.op.cont.2.d; PS-GV art. 3)





1.8. Deber de notificación de incidentes de seguridad. El usuario debe notificar cualquier incidente de seguridad de la información del que tenga conocimiento al servicio CATS (Tfnos.: 902 39 39 99 / 989500; correo electrónico: cats@gva.es).

2. OBLIGACIONES RESPECTO DE LOS FICHEROS AUTOMATIZADOS

2.1. Contraseñas y autenticadores. El usuario debe velar por el secreto de sus propias claves de acceso, las cuales no debe desvelar nunca; especialmente no debe transmitirlos como respuesta a ningún correo electrónico (*phishing*). Asimismo, el usuario tiene prohibido emplear identificadores y contraseñas de otros usuarios para acceder al sistema. Del mismo modo, el usuario se encuentra obligado a notificar como incidente de seguridad cualquier situación en la que el secreto de su contraseña se haya visto comprometido.

El usuario debe cambiar las contraseñas a petición del sistema y renovar los autenticadores (como, por ejemplo, los certificados digitales en tarjetas criptográficas de la ACCV) dentro del plazo establecido para su vencimiento. La tenencia del autenticador implica, por parte del usuario, el deber de custodia diligente, protección de su confidencialidad, secreto del PIN/PUK y notificación inmediata como incidente de seguridad en caso de pérdida o robo. (RLOPD art. 93.4; ENS II.op.acc.5)

2.2. Sesiones de trabajo. El usuario debe cerrar o bloquear todas las sesiones al término de la jornada laboral o en el supuesto de ausentarse temporalmente de su puesto de trabajo, a fin de evitar accesos no autorizados. (ENS II.mp.eq.2)

2.3. Ficheros electrónicos. El usuario no debe copiar la información contenida en los ficheros en los que se almacene información corporativa y, especialmente, de carácter personal, al ordenador personal, portátil, soportes informáticos o a cualquier otro soporte sin autorización expresa del responsable de seguridad correspondiente. El usuario debe guardar todos los ficheros con datos de carácter personal en la carpeta indicada por el responsable de seguridad correspondiente, a fin de facilitar la aplicación de las medidas de seguridad que les correspondan. (RLOPD art. 87; ENS art. 22)

2.4. Correo electrónico. Los usuarios tienen prohibido el envío de datos de carácter personal o de información corporativa de carácter confidencial, tanto en el cuerpo del mensaje como en los anexos, salvo autorización expresa del responsable de seguridad. En todo caso, este envío únicamente podrá realizarse si se adoptan los mecanismos necesarios para evitar que la información sea inteligible o manipulada por terceros (cifrado y firma electrónica). Más información en la Web del departamento de Salud de la Plana <http://www.laplana.san.gva.es/dep03>; Intranet /Seguridad de la información/Recomendaciones/ Recomendaciones de uso del correo electrónico_Cifrado y descifrado.pdf.

Por otra parte, el usuario nunca debe enviar correos masivos (*spam*) o reenviar falsas alarmas (*hoax*) empleando la dirección de correo electrónico corporativa. Además, en prevención de la entrada de código dañino (*malware*), el usuario debe evitar abrir anexos y enlaces contenidos en los mensajes cuyo origen resulte dudoso. (ENS II.mp.s.1, II.mp.info.3, II.op.exp.6)

2.5. Equipamiento informático. El usuario no debe alterar la configuración software o hardware de los equipos, desinstalar o instalar programas o cualquier otro tipo de software



distinto a la configuración lógica predefinida, salvo autorización expresa del responsable de seguridad correspondiente. Tampoco tiene permitida la conexión de ordenadores no autorizados (fijos o portátiles) a la red corporativa. Asimismo, el usuario no debe variar la ubicación del equipo sin autorización. (ENS art. 20.1; PSGV art. 11)

2.6. Principio de probidad. El usuario debe utilizar los sistemas de información de forma ajustada a las normas, procedimientos y buenas prácticas de la CS/AVS en materia de seguridad. En este sentido, tiene expresamente prohibido:

- Intentar modificar o acceder al registro de accesos habilitado por el responsable de seguridad competente.
- Burlar las medidas de seguridad establecidas en el sistema informático, intentando acceder a ficheros o programas cuyo acceso no le haya sido permitido.
- Realizar un uso de la red corporativa, de los sistemas informáticos o de cualquier medio puesto a su alcance de forma que vulnere el derecho de terceros, los propios de la organización, o bien que pudiera ser considerado ilícito.
- Instalar y usar cualquier tipo de programas para el intercambio de archivos (como, por ejemplo, los basados en P2P).

3. OBLIGACIONES RESPECTO DE LOS FICHEROS NO AUTOMATIZADOS (EN PAPEL)

3.1. Custodia de la documentación. El usuario debe mantener debidamente custodiadas las llaves o identificadores de acceso a los locales, despachos y a los armarios, archivadores u otros elementos que contenga documentación con información corporativa, especialmente si contiene datos de carácter personal.

Asimismo, al término de la jornada laboral o cuando deba ausentarse temporalmente de esta ubicación, el usuario debe cerrar con llave las puertas de los despachos, armarios o archivadores que contengan información protegida, a fin de evitar accesos no autorizados. En general, el usuario debe guardar todos los soportes físicos o documentos que contengan información con datos de carácter personal en un lugar seguro, cuando éstos no sean usados. En todo caso, si no fuera posible cumplir lo establecido anteriormente atendidas las características de los locales, el usuario deberá aplicar las medidas alternativas que le indique el responsable de seguridad. Finalmente, en el caso de que se produzca cualquier hecho que pueda haber comprometido la custodia de la información, el usuario deberá notificarlo como incidente de seguridad según el procedimiento señalado. (RLOPD arts. 107, 108, 111)

3.2. Copias e impresora. La generación de copias o la reproducción de los documentos en papel con información personal especialmente sensible (como, por ejemplo, de salud) debe realizarse únicamente bajo el control del personal autorizado. Asimismo, el usuario debe asegurarse de que no quedan documentos impresos que contengan datos protegidos impresos en la bandeja de salida de la impresora. (RLOPD art.112.1)

3.3. Eliminación de la información en papel. Las copias o reproducciones desechadas deben ser destruidas de forma que se evite el acceso a la información contenida en las mismas o su recuperación posterior. El usuario atenderá a las indicaciones del correspondiente responsable de seguridad sobre el uso de destructoras de papel u otros procedimientos de destrucción confidencial. (RLOPD art.112.2)



4. CONOCIMIENTO DE SANCIONES

El usuario queda informado de que el incumplimiento de sus funciones en relación a los datos personales y a la información corporativa, tal como se indica en los anteriores apartados, podría ser objeto de sanciones administrativas y/o penales.

En Vila-real, a 10 de junio de 2019.

He leído y acepto las obligaciones de los usuarios de los sistemas de información de la CS/AVS

Nombre y Apellidos Roser Sanz Gil, DNI: 44530593V

Firmado:

Nombre y Apellidos Francisca Valcuende Cavero, DNI: 67942109W

Firmado:

REFERENCIA DE LA NORMATIVA LEGAL:

[ENS] Real Decreto 3/2010, de 8 de enero, Esquema Nacional de Seguridad en el ámbito de la Administración Electrónica
[LOPD] Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal
[PS-GV] Decreto 66/2012, de 27 de abril, por el que se establece la Política de Seguridad de la Información de la Generalitat
[RLOPD] Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter Personal
Ley 55/2003, de 16 de diciembre, del Estatuto marco del personal estatutario de los Servicios de Salud
Dispone de toda esta información en la Web del departamento de Salud de la Plana <http://www.laplana.san.gva.es/dep01>, Intranet, Seguridad de la Información.
Para más información pongase en contacto con el Responsable Local de Seguridad de la Información del Departamento





VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

