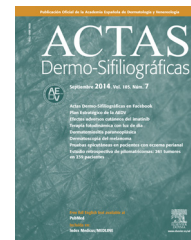




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DOCUMENTO DE CONSENSO

Directrices del grupo español de psoriasis (GEP) basadas en la evidencia para el uso de medicamentos biológicos en pacientes con psoriasis en localizaciones de difícil tratamiento (uñas, cuero cabelludo, palmas y plantas)



M. Sánchez-Regaña^{a,*}, M.J. Aldunce Soto^a, I. Belinchón Romero^b,
M. Ribera Pibernat^c, R.F. Lafuente-Urrez^d, J.M. Carrascosa Carrillo^e,
C. Ferrándiz Foraster^e, L. Puig Sanz^f, E. Daudén Tello^g, D. Vidal Sarró^h,
R. Ruiz-Villaverdeⁱ, E. Fonseca Capdevila^j, M.C. Rodríguez Cerdeira^k,
M.M. Alsina Gibert^l, E. Herrera Acosta^m y S.E. Marrón Moyaⁿ,
en representación del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de
Dermatología y Venereología

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Universitari de Sabadell-Corporació Parc Taulí, Sabadell, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^d Servicio de Dermatología, Hospital Reina Sofía, Tudela, España

^e Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^f Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^g Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

^h Servicio de Dermatología, Hospital de Sant Joan Despí-Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España

ⁱ Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

^j Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de La Coruña, La Coruña, España

^k Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

^l Servicio de Dermatología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^m Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

ⁿ Unidad Clínica de Dermatología, Hospital de Alcañiz, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Alcañiz, España

Recibido el 14 de octubre de 2013; aceptado el 2 de febrero de 2014

Disponible en Internet el 19 de mayo de 2014

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: msanchezreg@hotmail.com (M. Sánchez-Regaña).

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Uñas;
Cuero cabelludo;
Palmas;
Plantas;
Biológicos

KEYWORDS

Psoriasis;
Nails;
Scalp;
Palms;
Soles;
Biologic agents

Resumen El término de psoriasis en localizaciones de difícil tratamiento se emplea para hacer referencia a la psoriasis localizada en el cuero cabelludo, las uñas, las palmas y las plantas y que requiere un manejo diferenciado. A menudo los pacientes presentan un importante impacto físico y emocional, unido a la dificultad para controlar adecuadamente sus lesiones con tratamientos tópicos, debido a una insuficiente penetración de los principios activos y la escasa cosmetización de los vehículos empleados. Esta circunstancia justifica que la psoriasis en estas localizaciones pueda ser considerada grave, a pesar de su extensión limitada. La experiencia con terapias biológicas en estas localizaciones es escasa, en general en el contexto de ensayos clínicos de formas extensas de psoriasis moderada y grave, junto con series limitadas o casos aislados. En el presente artículo se presenta la calidad de la evidencia científica para los 4 agentes biológicos disponibles en España (infliximab, etanercept, adalimumab y ustekinumab) siendo de nivel I en el caso de la psoriasis ungueal (nivel de recomendación A) y algo inferior en la psoriasis del cuero cabelludo y palmoplantar.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Evidence-Based Guidelines of the Spanish Psoriasis Group on the Use of Biologic Therapy in Patients With Psoriasis in Difficult-to-Treat Sites (Nails, Scalp, Palms, and Soles)

Abstract Psoriatic lesions affecting the scalp, nails, palms, and the soles of the feet are described as difficult-to-treat psoriasis and require specific management. Involvement of these sites often has a significant physical and emotional impact on the patient and the lesions are difficult to control with topical treatments owing to inadequate penetration of active ingredients and the poor cosmetic characteristics of the vehicles used. Consequently, when difficult-to-treat sites are involved, psoriasis can be considered severe even though the lesions are not extensive. Scant information is available about the use of biologic therapy in this setting, and published data generally comes from clinical trials of patients who also had moderate to severe extensive lesions or from small case series and isolated case reports. In this article we review the quality of the scientific evidence for the 4 biologic agents currently available in Spain (infliximab, etanercept, adalimumab, and ustekinumab) and report level I evidence for the use of biologics to treat nail psoriasis (level of recommendation A) and a somewhat lower level of evidence in the case of scalp involvement and palmoplantar psoriasis.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

El Grupo Español de Psoriasis (GEP) de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) ha actualizado las directrices basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos¹. Para complementarlas, este artículo incluye la información científica disponible para el tratamiento de la psoriasis en localizaciones de difícil tratamiento (uñas, cuero cabelludo, palmas y plantas). No existe evidencia en la literatura acerca de la eficacia y seguridad de los tratamientos biológicos en la psoriasis localizada en pliegues y genitales, por lo que no abordaremos este aspecto.

El término de psoriasis en localizaciones de difícil tratamiento ha sido empleado por diversos autores en los últimos años para hacer referencia a la psoriasis (vulgar habitualmente) (Ps) localizada en el cuero cabelludo, las palmas/plantas y las uñas, y que requiere una consideración especial debido a que, con frecuencia, genera un importante impacto físico, emocional y, en ocasiones, funcional²⁻⁴. Muchos autores también incluyen dentro de este grupo la Ps localizada en áreas de piel sensible, esto es, la que afecta a la cara, los pliegues y los genitales^{2,3,5}. Además la Ps en estas localizaciones necesita un tratamiento diferenciado,

ya que los medicamentos tópicos suelen resultar ineficaces e incómodos, por lo que se suele indicar una terapia sistémica²⁻⁵. En algunos pacientes estas áreas son las únicas manifestaciones fenotípicas de la enfermedad mostrando, además, una marcada resistencia a los tratamientos convencionales.

Hay pocos ensayos controlados que evalúen la eficacia y seguridad de la terapia sistémica (clásica o biológica) en estas localizaciones específicas. En general, se trata de subanálisis de ensayos que incluyen pacientes con Ps y/o artritis psoriásica (ApS) en los que se valora concomitantemente la afectación de las uñas, el cuero cabelludo o las palmas y las plantas. En estos estudios, junto al *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), el *Body Surface Area* (BSA) y el *Physician Global Assessment* (PGA) se emplean una serie de escalas para medir la gravedad de estas localizaciones peculiares como son el *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) y el NAPSI modificado, junto a sus variantes en diana, en el caso de la Ps ungueal (PsU)^{6,7}. En el caso de la Ps del cuero cabelludo (PsCC) se emplea el *Psoriasis Scalp Severity Index* (PSSI)⁸ y en la de palmas/plantas (PsPP) el *Palmoplantar Pustulosis Psoriasis Area Severity Index* (PPPASI)⁹, siendo ambas variantes del PASI. Con la finalidad de ponderar el impacto en la calidad de vida, disponemos de índices

que dan idea del impacto psicosocial producido por la Ps en general como el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) o por alguna de las localizaciones peculiares objeto de este manuscrito, como es el *Nail Psoriasis Quality of life scale* (NPQ10) en el caso de las uñas¹⁰.

Objetivos y metodología

Analizar el grado de evidencia científica en torno a la eficacia y seguridad del tratamiento con infliximab (IFX), etanercept (ETN), adalimumab (ADA) y ustekinumab (UST) en la PsU, PsCC y PsPP.

Para ello se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica de la literatura médica en lengua inglesa y española a través del buscador PubMed (MEDLINE) hasta el 7 de septiembre de 2013, con la estrategia de búsqueda *nail psoriasis AND/OR scalp psoriasis AND/OR palmoplantar psoriasis* seguida de los diferentes tratamientos utilizados. Posteriormente, ha sido sometida a consenso por parte de los miembros del GEP que han colaborado en la redacción del artículo.

Psoriasis ungueal

La afectación ungueal en el transcurso de la Ps se observa entre el 50 y el 80% de los pacientes y su incidencia aumenta hasta el 90% a lo largo de la vida¹¹. Recientemente se ha realizado un estudio epidemiológico en Asturias, en una población de 661 pacientes con Ps, objetivándose que la PsU era un 13,5% más prevalente en hombres que en mujeres. Además el grupo de pacientes con PsU tenía una forma de Ps más grave, con puntuaciones más altas de PASI y un mayor índice de masa corporal asociado¹². Hay casos descritos de PsU aislada¹³, aunque lo habitual es que preceda o acompañe a otras manifestaciones cutáneas y/o articulares. En los últimos años se ha puesto de manifiesto el papel de las uñas como marcador precoz de entesitis en el contexto de la ApS, fenómeno que explicaría su asociación¹⁴.

A pesar de los avances en la terapéutica tópica aparecidos en los últimos años, la PsU responde mejor a la terapia sistémica, especialmente cuando los pacientes presentan formas graves (NAPSI > 10)^{13,15,16}.

El *Cochrane Skin Group Specialised Register* ha publicado este año las directrices en el tratamiento de la PsU. Para ello ha incluido 18 estudios clínicos con 1.266 pacientes. Los autores, tras incidir en la escasa calidad de los estudios, concluyen que solo IFX, golimumab, la radioterapia superficial, los rayos Grenz y el *electronbeam* consiguieron una mejoría significativa de la PsU con respecto a placebo¹⁷.

En un estudio retrospectivo que incluyó 84 pacientes con Ps moderada-grave y/o ApS se comparó la efectividad de la terapia sistémica clásica (acitretina, ciclosporina, metotrexato, PUVA y UVB de banda estrecha) respecto a la terapia biológica (efalizumab, IFX, ETN y ADA) en el tratamiento de la PsU a las semanas 12, 24 y 48. Entre los resultados del estudio destacaba la correlación entre el PASI y el NAPSI, así como la mayor efectividad de los biológicos, en especial de IFX y de ADA a las 12 y 24 semanas. Dentro del grupo de fármacos clásicos la ciclosporina fue el más eficaz y la fototerapia UVB de banda estrecha el único ineficaz¹⁸.

En otro estudio comparativo y prospectivo sobre la efectividad de los tratamientos sistémicos en la PsU se

evaluaron 87 pacientes que fueron divididos en 5 grupos, según fueran tratados con metotrexato, acitretina, NUVB, biológicos o ningún tratamiento (grupo control). Los autores no observaron diferencias significativas en los valores del NAPSI a la semana 16 con ninguno de los tratamientos sistémicos clásicos en comparación con el grupo control. En cambio sí observaron una disminución significativa en el grupo tratado con biológicos¹⁹.

Terapias anti-factor de necrosis tumoral α

Infliximab

En 2005 el ensayo EXPRESS, multicéntrico, doble-ciego, comparado con placebo y realizado sobre una población de 378 pacientes con Ps moderada-grave, demostró que los pacientes tratados con IFX lograban mejorías significativas en el NAPSI medio desde la semana 10, llegando hasta un 57,2% de reducción en el mismo a la semana 24. Además, los pacientes con una buena respuesta de las lesiones cutáneas (PASI 75/90) mostraban una mejoría media del NAPSI del 80,3% a la semana 50²⁰. Un análisis retrospectivo del ensayo EXPRESS mostró que la mejoría media del NAPSI a la 10 semana fue del 28,3%, siendo seguida del 61,4% y del 67,8% a las 24 y 50 semanas, respectivamente²¹.

En 2 ensayos fase III llevados a cabo en Japón, con 90 pacientes, se observó una mejoría significativa de la PsU en los pacientes tratados con IFX²².

Saraceno et al. han publicado, recientemente, un estudio prospectivo cuyo objetivo principal fue comparar la eficacia de los fármacos anti-factor de necrosis tumoral α (anti-FNT α) en la PsU²³. Para ello se incluyeron 60 pacientes que fueron divididos en 3 grupos (ADA, ETN e IFX) a lo largo de 24 semanas. Se observó que IFX obtuvo una reducción significativa en el NAPSI en la semana 14 respecto al resto de fármacos, mientras que, a la semana 24, los 3 agentes obtuvieron reducciones similares.

En un estudio prospectivo abierto, no controlado, Rigopoulos et al. evaluaron la efectividad de IFX en 18 pacientes con Ps y afectación ungueal. La mayoría de pacientes mostraron una significativa mejoría de sus uñas a la semana 14, tal como se evidenció mediante una reducción del NAPSI medio (NAPSI_m) de 55,8 basal a 29,8. Al cabo de 6 meses el NAPSI_m había disminuido a 3,3²⁵.

En la [tabla 1](#) figuran el resto de estudios publicados en pacientes con PsU en relación con IFX y el resto de biológicos.

Algunos autores piensan que, considerando las características de este fármaco, se podría proponer un perfil específico de paciente candidato a tratamiento con IFX. En concreto, se trataría de individuos con Ps en placa grave asociada a afectación ungueal grave y/o ApS²⁸.

Niveles de evidencia: IFX es un buen tratamiento para la PsU (grado de recomendación: A, calidad de la evidencia: I).

Etanercept

En el estudio CRYSTEL se determinó la prevalencia de los síntomas ungueales y articulares, así como el impacto de los

mismos en la calidad de vida y los efectos que el tratamiento con ETN induce en pacientes con Ps moderada-grave²⁹. Fueron incluidos 711 pacientes (352 en terapia continua y 359 en terapia intermitente) en un ensayo aleatorizado para recibir ETN durante 54 semanas. De ellos el 79% presentaba PsU al inicio del estudio, mostrando una mejoría significativa al final del mismo con disminuciones del NAPSI del 51%.

Recientemente, Ortonne et al. llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado cuyo objetivo principal fue analizar la eficacia y seguridad de ETN en la PsU en pacientes con Ps moderada-severa (NAIL study)³⁰. Para ello, incluyeron aquellos pacientes con PsU que habían sido tratados, sin éxito, con al menos un tratamiento sistémico. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ETN 50 mg 2 veces a la semana (grupo A) durante 12 semanas, seguido por 50 mg una vez a la semana (grupo B) durante 12 semanas (grupo A/B) o ETN 50 mg (grupo B) durante 24 semanas (grupo B/B). A las 24 semanas de tratamiento se observó una correlación significativa entre los valores de NAPSI y PASI, así como un descenso significativo del NAPSI diana en ambos grupos por igual.

Con el objetivo de evaluar la eficacia de los agentes biológicos anti-FNT α en el tratamiento de la ApS juvenil, se realizó un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico en varios centros holandeses. Fueron incluidos un total de 18 pacientes. En el 39% de los pacientes se detectó *pitting* ungueal. En 17 pacientes se optó por el tratamiento con ETN y en uno con ADA. En la mayoría de casos los autores observaron una buena efectividad en las manifestaciones articulares de la Ps, no así en las cutáneas ni en las ungueales, ya que incluso en 4 pacientes apareció Ps *de novo*³².

Niveles de evidencia: ETN es un buen tratamiento para la PsU (grado de recomendación: A, calidad de la evidencia: I).

Adalimumab

En una fase IIIb del ensayo clínico BELIEVE se evaluó el efecto de ADA en el tratamiento de la ApS, así como la respuesta clínica de otros marcadores de la enfermedad psoriásica: lesiones cutáneas, ungueales, dolor, prurito y calidad de vida³⁵. En este estudio el tratamiento con ADA condicionó una mejoría clínica relevante de las lesiones cutáneas y ungueales.

En el ensayo clínico REACH, aleatorizado y controlado con placebo, se incluyeron 72 pacientes. De ellos, 31 tenían PsU, observándose que el 56,5% de los sujetos tratados con ADA alcanzaron el NAPSI 50 vs placebo (12,5%) a la semana 16 de tratamiento³⁶.

En un estudio prospectivo, no controlado, realizado en 2010 en una población de 442 pacientes con ApS, se evaluó el tratamiento con ADA a dosis de 40 mg administrada de forma subcutánea (SC) cada 2 semanas durante 12 semanas. El NAPSI promedio de los 164 pacientes con ApS y PsU grave se redujo en un 57% a las 12 semanas³⁷.

Niveles de evidencia: ADA es un buen tratamiento para la PsU (grado de recomendación: A, calidad de la evidencia: I).

Efectos adversos en las uñas durante el tratamiento con anti-factor de necrosis tumoral α

En los últimos años diversos estudios han puesto de manifiesto que la prevalencia de onicomiosis en los pacientes con PsU es mayor que la de la población sana, con cifras que oscilan entre 4,6 y 47,9%^{18,41}. Desde el punto de vista etiológico, en los diferentes estudios se han aislado tanto levaduras como dermatofitos y no dermatofitos^{11,18,41}. Al-Mutairi et al. han estudiado recientemente la aparición de onicomiosis en pacientes con PsU en tratamiento con terapia biológica en un estudio aleatorizado en el que los pacientes recibieron ETN, IFX o ADA durante 24 semanas. Los resultados fueron comparados con controles y, en total, se incluyeron 315 pacientes. La onicomiosis asociada a PsU fue más frecuente en los varones y en los pacientes tratados con IFX (33%)⁴². Las prevalencias restantes fueron las siguientes: ETN (15,45%), ADA (13,33%) y grupo control (13,89%).

Por otra parte, se ha comunicado la aparición de Ps, PsU y pustulosis palmo-plantar, en ocasiones en un mismo paciente, en tratamiento con agentes biológicos anti-FNT α para diferentes enfermedades, distintas a la Ps, para las cuales estos fármacos tienen indicación. En una serie de 120 pacientes los 3 fármacos disponibles desencadenaron este tipo de lesiones cutáneas; IFX (n=63), ETN (n=37) y ADA (n=26). Entre aquellas la más frecuentemente observada fue la Ps (n=73), seguida de la pustulosis palmo-plantar (n=37) y la PsU (n=6)⁴³. En 75 pacientes de esta serie se trató de Ps inducida *de novo*, mientras que en 24 se produjo una exacerbación o agravamiento de la Ps preexistente.

Ustekinumab

En el ensayo PHOENIX 1 (aleatorizado, fase III), con dosis de 45 mg de UST, se obtuvo una reducción media del NAPSI del 25% a las 12 semanas y del 50% a las 24 semanas⁴⁴.

Recientemente, también se han publicado los resultados de otro ensayo fase II/III, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para analizar la eficacia y seguridad de UST en pacientes japoneses con Ps moderada-grave. Un total de 158 pacientes fueron aleatorizados para recibir UST o placebo con transición a UST a la semana 12. Se puso de manifiesto una reducción significativa del NAPSI desde la semana 12 hasta la semana 72⁴⁵.

En un estudio prospectivo abierto y no controlado llevado a cabo en Grecia en 2011, con el objetivo de evaluar la efectividad de UST en la PsU, se incluyeron 27 pacientes que fueron tratados con dicho fármaco según la dosis indicada en la ficha técnica. Como índices de gravedad se utilizaron el índice de calidad de vida de onicomiosis (*Onychomycosis QoL score*) y el NAPSI. Los autores pusieron de manifiesto reducciones significativas en ambos a las 4, 16, 28 y 40 semanas⁴⁶.

Niveles de evidencia: UST es un buen tratamiento de la PsU (grado de recomendación: A, calidad de la evidencia: I).

Tabla 1 Otros estudios en psoriasis ungueal

Autor	Tipo de estudio	Pacientes	Resultados
Rigopoulos et al. ³⁸	Estudio prospectivo, abierto, no aleatorizado	21	Pacientes con Ps y/o ApS fueron tratados con ADA. Tras 12 y 24 semanas de tratamiento hubo una reducción significativa del NAPSÍ hasta llegar a 5.57+-0.78 y 1.57 +-0.20 respectivamente.
Sánchez-Regaña et al. ¹⁸	Estudio retrospectivo	84	Pacientes con Ps moderada-grave y AsP fueron tratados con diferentes fármacos sistémicos. De ellos, 8 pacientes tratados IFX y 8 con ADA alcanzaron una reducción significativa del NAPSÍ a las 12 y 24 semanas, aunque a las 48 semanas, las diferencias con respecto a efalizumab y ETN desaparecieron.
Barrera et al. ³¹	Estudio retrospectivo	66	Se administró ETN 25 mg o 50 mg dos veces a la semana hasta la semana 24 en donde suspendían el tratamiento a los pacientes respondedores (> 50% de su PASÍ basal). Cuando el paciente perdía la mitad de su PASÍ alcanzado durante el tratamiento, se iniciaba un nuevo ciclo de ETN. Uno de los parámetros evaluados fue la afectación ungueal que mejoró significativamente durante los dos primeros ciclos de tratamiento y también en el tercero, aunque de forma no significativa.
Fabroni et al. ²⁷	Estudio retrospectivo	48	Pacientes tratados con IFX mostraron una rápida mejoría de la PsU a las 22 semanas en la mayoría de los casos, a pesar de que solo 5 pacientes (10.4%) se blanquearon totalmente. En la metodología de este estudio, se utilizaron el NAPSÍ-50, -75 y -90 como marcadores de efectividad del tratamiento.
Kyriakou et al. ²⁴	Estudio retrospectivo	39	Un total de 12 pacientes son tratados con IFX, 14 con ADA y 13 con ETA. A las 12, 24 y 48 semanas los tres fármacos consiguieron mejorías significativas en el índice NAPSÍ, siendo IFX el primero, seguido de ETN y ADA
Bianchi et al. ²⁶	Estudio retrospectivo	25	Pacientes con Ps moderada-grave y PsU fueron tratados con IFX. A la semana 14 todos los pacientes ya mostraban una reducción del NAPSÍ superior al 50%, siendo total a la semana 22.
Sola et al. ³⁹	Estudio retrospectivo	15	Pacientes tratados con ADA la puntuación NAPSÍ descendió desde un valor basal medio de 18.9 a 8.2 a las 24 semanas (p=0.001).
Vitiello et al. ⁴⁷	Estudio retrospectivo	13	Pacientes con Ps y ApS tratados con UST y concomitantemente con metotrexato (MTX) (n=6) o ciclosporina (CyA) (n=2). El NAPSÍ basal medio fue de 22.3 y a la semana 12 de 14.8, con una reducción del NAPSÍ del 31,8%.. Los 2 tratados con UST más CyA mostraron una completa resolución de las mismas
Irla et al. ⁴⁰	Casos aislados	2	Se presentan dos casos de rápida mejoría de la PsU bajo monoterapia con ADA con eficacia mantenida a pesar del tratamiento intermitente, así como una larga remisión después de interrumpir el tratamiento.
Coelho et al. ³³	Casos aislados	2	Hombre de 59 años con NAPSÍ 56 que tras 12 semanas de ETN 50 mg dos veces a la semana, seguido de 50 mg/semana por 36 semanas presenta una mejoría 93% (NAPSÍ 4) a la semana 48. Hombre de 43 años con NAPSÍ 53 que inicia ETN 50 mg /2 veces semana y después de la semana 12 se disminuye la dosis a 25 mg /2 veces semana, tras 48 semanas de tratamiento presenta una mejoría del 57% (NAPSÍ 30).
Gómez Vásquez et al. ³⁴	Caso aislado	1	Hombre 43 años tratado con ETN 50 mg/semana presenta una marcada mejoría de la PsU de los pies y resolución casi completa de las uñas de las manos. Después de 2 años se suspende el tratamiento y se mantienen los resultados hasta 6 meses de seguimiento.
Puig et al. ⁴⁸	Caso aislado	1	Mujer de 47 años tratada durante 5 meses con ADA por ApS que desarrolló un cuadro de pustulosis palmo-plantar incapacitante y Ps con afectación severa del cuero cabelludo y uñas. El tratamiento con UST 45 mg conllevó una completa resolución de las lesiones.

Tabla 2 Estudios retrospectivos, series de casos y casos aislados publicados en pacientes con psoriasis palmoplantar

Fármaco	Autor	Tipo de estudio	Pacientes	Resultados
Infliximab	Brunasso et al. ⁶⁵	Estudio retrospectivo	5	La media de mejoría del PASI fue 89% y la del mPPPASI del 41% a la semana 30 de tratamiento PPPASI 50 a las 8 semanas de tratamiento. A la semana 16: un paciente 100% de reducción del PPPASI, 2 pacientes alcanzaron PPPASI 75, y un paciente PPPASI 50
	Di Lernia et al. ⁶⁴	Serie de casos	4	
Etanercept	Weinberg ⁶⁶	Caso aislado	1	Mujer de 59 años, tras 19 semanas de tratamiento con ETN 25 mg 2 veces por semana, presentó una mejoría completa de las lesiones
	Floristan et al. ⁶⁸	Caso aislado	1	Niño de 10 años tratado con ETN (0,4 mg/kg) 2 veces a la semana con mejoría al mes de tratamiento y persistencia de la respuesta a los 8 meses
Adalimumab	Ghate et al. ⁷⁰	Caso aislado	1	Buena respuesta a ADA a nivel palmoplantar después de 16 semanas de tratamiento
	Yawalkar et al. ⁷¹	Caso aislado	1	Mujer 59 años con PsPP severa resistente a otros tratamientos sistémicos. Recibió terapia con IFX con buena respuesta inicial, siendo suspendido por efectos secundarios. Finalmente, la paciente fue controlada con ADA
Ustekinumab	Morales-Múnera et al. ⁷⁵	Serie de casos	5	Se alcanzó una resolución completa de las lesiones a las 20 semanas con una respuesta mantenida, en una media de 15 meses, en todos los pacientes
	Gerdes et al. ⁷⁷	Serie de casos	4	Uno de ellos con resolución completa, otro con respuesta parcial (ambos tratados con 45 mg) y 2 de ellos con respuesta no satisfactoria (uno de ellos tratado a dosis de 45 mg y otro con 90 mg)
	Bulai Livideanu et al. ⁷²	Serie de casos	2	Un hombre de 42 años presenta mejoría del PPASI en un 85% a los 7 meses de tratamiento. Una mujer de 29 años con PsPP presenta una disminución del PPPASI de 40 a 14 tras 4 meses de tratamiento
	Nuño-González et al. ⁷³	Caso aislado	1	Varón de 56 años tras 2 dosis de ustekinumab 45 mg presentó resolución completa
	De Unamuno-Bustos et al. ⁷⁶	Caso aislado	1	Mujer de 14 años que tras 2 dosis de 45 mg presentó un blanqueamiento casi total de las lesiones

Psoriasis del cuero cabelludo

La afectación del cuero cabelludo (CC) está presente en un 80% de los pacientes con Ps⁴⁹, siendo a menudo el lugar de inicio de la enfermedad. La PsCC está asociada con frecuencia a un importante deterioro de la calidad de vida, afectando la autoestima, la vida social y el estilo de vida de los pacientes afectados. De hecho, un 57% de los mismos presentan alteraciones psicológicas y estrés social relacionado con el prurito y la descamación que caracteriza a esta localización de la enfermedad psoriásica.^{49,50}

A pesar de la gran variedad de tratamientos tópicos existentes en la actualidad, en muchas ocasiones se observa

resistencia a los mismos. La evidencia científica de las terapias biológicas para PsCC es escasa, a diferencia de lo que ocurre en la Ps en general⁵¹⁻⁵³.

Terapias anti-factor de necrosis tumoral α

Infliximab

Menter et al. elaboraron un subanálisis de 3 ensayos aleatorizados, doble ciego, en los cuales se empleó IFX en el tratamiento de la Ps moderada-grave, con la finalidad de analizar su eficacia en distintas áreas de la superficie corporal. En total 1.462 pacientes habían sido aleatorizados en dichos ensayos (EXPRESS, EXPRESS II y SPIRIT). La mejoría en las 4 áreas corporales que se incluyen en el cálculo

del PASI (cabeza-cuello, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores) fue paralela a la respuesta global PASI en los pacientes tratados con IFX durante 10 semanas. En concreto, la proporción de pacientes que alcanzaron valores de PASI ≥ 75 o ≥ 90 a las 10 semanas en el grupo de IFX *versus* (vs) placebo fue del 85,5 vs 22% ($\geq 75\%$) y del 68,9 vs 12% ($\geq 90\%$) en el ensayo SPIRIT; del 84,8 vs 12,5% ($\geq 75\%$) y del 73,1 vs 8,3% ($\geq 90\%$) en el estudio EXPRESS y, finalmente, del 79 vs 10% ($\geq 75\%$) y del 66,6 vs 5,5% ($\geq 90\%$) en el ensayo EXPRESS II⁵⁴.

Niveles de evidencia: IFX es un buen tratamiento de la PsCC (grado de recomendación: A, calidad de la evidencia: I).

Etanercept

En un estudio aleatorizado abierto, en el cual se evaluó la eficacia y la seguridad de ETN en el tratamiento continuo (n=1.272) vs el tratamiento intermitente (n=1.274), se demostró una disminución del PGA del CC en un 58% a las 12 semanas de tratamiento en ambos grupos por igual. A las 24 semanas se observó mayor eficacia en CC y piel en el grupo de tratamiento continuo⁵⁵.

Bagel et al. publicaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con el objetivo de evaluar la eficacia de ETN en pacientes con Ps moderada-grave y afectación del CC. Se puso de manifiesto que ETN 50 mg administrado 2 veces a la semana disminuyó el PSSI en un 87% a las 12 semanas, comparado con un 20% en el grupo placebo. Asimismo, ETN administrado 50 mg una vez por semana mantuvo la respuesta en el CC hasta la semana 24⁵³.

En un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de Tying et al., en donde se evaluaron pacientes con Ps y afectación del CC tratados con ETN, valorando el resultado comunicado por los pacientes (*Patient-reported outcomes* [PRO]) que incluía prurito, dolor, la calidad de vida relacionada con el estado de salud (HRQoL), la depresión, el estrés emocional y la satisfacción del paciente con el tratamiento los autores observaron una diferencia significativa entre el PRO de los pacientes que fueron tratados con ETN y el de los pacientes tratados con placebo a las 12 semanas de tratamiento⁵⁶.

Niveles de evidencia: ETN es un buen tratamiento para la PsCC (grado de recomendación: A, calidad de la evidencia: I).

Adalimumab

En el ensayo clínico BELIEVE (multicéntrico y aleatorizado) se evaluó la eficacia de la combinación de ADA, según la pauta indicada en su ficha técnica, junto con tratamiento tópico (calcipotriol 50 µg/g más betametasona 0,5 mg/g) en pacientes con Ps moderada-grave que habían tenido una respuesta insuficiente a tratamientos sistémicos previos. A pesar de que no se contemplaba la aplicación del tratamiento tópico en el CC ni en las uñas, se evaluó la

respuesta a ADA utilizando el PSSI y el NAPSI a las semanas 0, 8 y 16 del inicio del tratamiento. El 91,3% (663/730) de los pacientes del estudio tenían PsCC (PSSI > 0). Tras 16 semanas de tratamiento la reducción media en el índice PSSI fue del 77,2%³⁶.

Autores japoneses, en un estudio observacional prospectivo cuyo objetivo fue comparar la eficacia terapéutica de ADA vs la de IFX en el tratamiento de la PsV, evaluaron también el impacto de ambos en la PsCC. Para ello, se incluyeron 21 pacientes, alguno de los cuales estaba en tratamiento tópico concomitante con análogos de la vitamina D, que fueron tratados con ADA o IFX, según la preferencia del paciente. Los autores observaron una tendencia significativa a alcanzar PSSI 75 en el grupo tratado con ADA (90%) comparado con el grupo de IFX (54,5%) a la semana 16⁵⁷.

En su estudio retrospectivo Sola et al. pusieron de manifiesto una mejoría significativa de la PsCC a las 24 semanas de tratamiento con ADA a las dosis indicadas en la ficha técnica³⁹.

Niveles de evidencia: ADA parece efectivo en el tratamiento de la PsCC (grado de recomendación: B, calidad de la evidencia: I).

Ustekinumab

Se han publicado 2 casos de pacientes con Ps moderada-grave, en los que UST, a las dosis indicadas en la ficha técnica, mostró una rápida mejoría en las lesiones del CC a las 8 semanas del inicio del tratamiento, con una alta adherencia al mismo y con un impacto positivo en su calidad de vida⁵⁸.

Niveles de evidencia: UST puede tener un papel en el tratamiento de la PsCC (grado de recomendación: C, calidad de la evidencia: III).

Psoriasis palmoplantar

La PsPP es una variante de la Ps que causa una morbilidad significativa y que genera un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes debido a las fisuras, la hiperqueratosis y en ocasiones las pústulas, que provocan dificultad para el movimiento, dolor, prurito y problemas en el ámbito social^{59,60}. Es una de las localizaciones donde la terapia tópica suele ser más insatisfactoria y el curso clínico más recalcitrante⁶¹. Hay pocos estudios que incluyan específicamente a pacientes con PsPP, de hecho, es frecuente que constituya un criterio de exclusión para los ensayos clínicos. Por otro lado la evidencia científica es tan escasa en esta localización que no permite diferenciar entre el tratamiento de la PsPP y la pustulosis palmo-plantar. Dado que hay publicaciones sobre la inducción paradójica de Ps pustulosa palmoplantar (PsPPP) con el uso o la suspensión

de fármacos biológicos anti-FNT α , el tratamiento con estos agentes en la PsPP ha sido cuestionado⁶².

Terapias anti-factor de necrosis tumoral α

Infliximab

En un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo que incluyó 24 pacientes se evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento con IFX en la PsPP no pustulosa. A la semana 14 del inicio del tratamiento se observó una reducción significativa del 50% del área palmoplantar afectada (15% en el grupo placebo). Sin embargo, el estudio no alcanzó uno de sus objetivos principales, ya que solo un 33% de pacientes alcanzó mPPPASI 75 a la semana 14. Los autores atribuyeron estos resultados al bajo tamaño muestral del estudio y al hecho de que los pacientes incluidos tenían valores medios de PPPASI muy bajos⁶³.

En la [tabla 2](#) figuran el resto de estudios y casos aislados de PsPP que han sido tratados con IFX o el resto de biológicos.

Niveles de evidencia: IFX es un buen tratamiento de la PsPP (grado de recomendación: A, calidad de la evidencia: I).

Etanercept

Bissonnette et al. realizaron un estudio aleatorizado frente a placebo cuyo objetivo fue analizar la eficacia de ETN en el tratamiento de la PsPPP. Se aleatorizaron 15 pacientes (2:1), que fueron tratados con ETN 50 mg o con placebo 2 veces a la semana durante 3 meses, tras los cuales todos los pacientes fueron tratados con ETN 50 mg 2 veces a la semana durante 3 meses más. Se objetivó una reducción estadísticamente significativa del PPPASI en los pacientes tratados con ETN a las 24 semanas respecto a placebo ($p=0,038$, $n=10$)⁶⁷.

Niveles de evidencia: ETN es un buen tratamiento de la PsPP (grado de recomendación: A, calidad de la evidencia: I).

Adalimumab

En el ensayo clínico REACH, aleatorizado y controlado con placebo, el objetivo principal fue evaluar la eficacia de ADA en el tratamiento de la PsPP. Para ello se incluyeron 72 pacientes (49 ADA, 23 placebo) que fueron aleatorizados 2:1 (ADA:placebo) durante 16 semanas. Los autores observaron que en el grupo de pacientes tratados con ADA aquellos que alcanzaron valores de NAPSI 50 o mayores también obtuvieron grados de aclaramiento en la *Physician's Global Assessment* (PGA) de manos y/o pies³⁶.

Richetta et al. llevaron a cabo un estudio abierto en el que incluyeron 11 pacientes tratados con ADA administrado a dosis de 40 mg sc cada 2 semanas. El 54% de ellos (6/11) mejoraron al menos un punto en el PGA, 8 de los cuales también mejoraron significativamente el DLQI a la semana 12⁶⁹.

Niveles de evidencia: ADA es eficaz en el tratamiento de la PsPP (grado de recomendación: A, calidad de la evidencia: I).

Ustekinumab

En un estudio abierto de Au et al. se evaluó el tratamiento con UST según las pautas indicadas en la ficha técnica en pacientes con PsPP que habían sido refractarios al tratamiento con corticoides tópicos. Doce pacientes mejoraron al menos 2 puntos en el PGA palmoplantar, pero solo 7 de ellos alcanzaron la resolución completa. También se observó que 6 de los 9 pacientes de más de 100 kg que fueron tratados con 90 mg alcanzaron la mejoría completa a las 16 semanas. Por el contrario, solo uno de los 11 pacientes de menos de 100 kg tratados con 45 mg alcanzó la resolución completa a las 16 semanas. A la luz de estos resultados los autores sugirieron que la dosis de 90 mg podría ser la dosis efectiva de UST en el tratamiento de la PsPP⁷⁴.

Niveles de evidencia: UST muestra moderada efectividad en el tratamiento de la PsPP (grado de recomendación: B, calidad de la evidencia: II-III).

Efectos adversos en el cuero cabelludo y las palmas-plantas durante la terapia biológica

De la misma forma que se ha comentado para las uñas, tanto en el CC como en las palmas y las plantas se ha descrito la aparición de lesiones psoriasiformes en el curso de la terapia biológica.

En la literatura se han comunicado 15 casos de alopecia en el CC asociada a lesiones psoriasiformes en el curso de la terapia con anti-FNT α . Dos de los casos descritos han sido formas de alopecia cicatricial, y en el resto parecidas clínicamente a las de la alopecia areata o a las de la alopecia psoriásica^{78,79}. En la biopsia cutánea se observan cambios epidérmicos psoriasiformes, a diferencia de la alopecia areata, e infiltrados en la dermis de células plasmáticas y eosinófilos, a diferencia de la alopecia psoriásica. Con estos hallazgos clínicos e histológicos Doyle et al.⁸⁰ sugieren que se trata de una nueva causa de alopecia no cicatricial. Respecto al tratamiento, en general, los pacientes mostraron buena respuesta al tratamiento tópico. En casos graves se aconseja suspender la terapia anti-FNT α debido al riesgo de alopecia cicatricial⁷⁸⁻⁸⁰.

Más frecuentes son los efectos adversos paradójicos observados en las palmas y las plantas durante el tratamiento con agentes anti-FNT α . Así lo han estudiado Joyau et al., quienes han llevado a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva en la literatura y en el registro de farmacovigilancia de Francia acerca de las reacciones paradójicas que acontecen en el transcurso de dicha terapia. Los autores han encontrado un total de 57 casos en el registro (enero 2002-septiembre 2009) y 184 casos en la literatura. Las lesiones más comunicadas fueron las pústulas, localizadas

Tabla 3 Recomendaciones: criterios de elegibilidad para el tratamiento biológico en localizaciones de difícil tratamiento (uñas, cuero cabelludo, palmas y plantas)

El tratamiento con fármacos biológicos en pacientes con psoriasis localizada en áreas de difícil tratamiento está indicado cuando la psoriasis cumpla alguna de las siguientes condiciones:

- a) No controlable con tratamiento tópico o sistémico convencional
- b) Formas extensas: NAPSI > 10
- c) Empeoramiento rápido
- d) Percepción de gravedad subjetiva: DLQI > 10
- e) Artropatía psoriásica asociada

en las palmas/plantas en el 33,3% de los casos (registro francés) y en el 42,9% en la literatura. La mayor parte de estos pacientes eran mujeres de edades comprendidas entre los 40-50 años. En la actualidad se considera que estas formas de Ps que aparecen durante la terapia con anti-FNT α son formas *de novo* y no agravamientos de Ps preexistentes⁸¹.

Asimismo, se ha descrito un caso de agravamiento en los cambios inflamatorios, fisuras e hiperqueratosis palmoplantar tras 6 semanas de tratamiento con UST en una mujer de 35 años con espondilitis anquilosante que previamente había desarrollado una erupción eritematosa pustular en la misma región palmoplantar durante el tratamiento con IFX⁸².

Conclusiones

El uso de fármacos biológicos en pacientes con Ps localizada en áreas de difícil tratamiento (uñas, cuero cabelludo, palmas y plantas) está indicado cuando la Ps cumpla alguna de las siguientes condiciones: no controlable con tratamiento tópico o sistémico convencional; formas extensas (NAPSI > 10); empeoramiento rápido; percepción de gravedad subjetiva (DLQI > 10) y, por último, en caso de ApS asociada (tabla 3).

En el caso de la Ps ungueal, los 4 biológicos evaluados (IFX, ETN, ADA y UST) disponen de un nivel I de calidad científica y un grado A de recomendación. En cambio, el nivel de evidencia es algo inferior tanto en el caso de la PsCC como palmoplantar (tabla 4).

Conflicto de intereses

Los Dres. Manuel Sánchez-Regaña, Isabel Belinchón, José Manuel Carrascosa, Carlos Ferrándiz, David Vidal, Ricardo Ruiz y Eduardo Fonseca han participado en ensayos clínicos, han efectuado asesorías y/o han recibido honorarios por conferencias, o financiación para asistir a actividades de formación con el patrocinio de alguna de las siguientes compañías farmacéuticas: Abbvie (antes Abbott), Janssen, MSD y Pfizer.

Tabla 4 Grado de recomendación y calidad de la evidencia de los tratamientos biológicos para la psoriasis en localizaciones de difícil tratamiento

	Grado de recomendación	Nivel de evidencia
<i>Psoriasis ungueal</i>		
Infliximab	A	I
Etanercept	A	I
Adalimumab	A	I
Ustekinumab	A	I
<i>Psoriasis del cuero cabelludo</i>		
Infliximab	A	I
Etanercept	A	I
Adalimumab	B	I
Ustekinumab	C	III
<i>Psoriasis palmoplantar</i>		
Infliximab	A	I
Etanercept	A	I
Adalimumab	A	I
Ustekinumab	B	II-3

El Dr. Esteban Daudén realiza o ha realizado las siguientes actividades: miembro de Advisory Board, consultor, recepción de becas, apoyo a la investigación, participación en ensayos clínicos, honorarios por impartir ponencias con las siguientes compañías farmacéuticas: Abbvie (Abbott), Amgen, Astellas, Biogen, Centocor Ortho Biotech Inc., Galderma, Glaxo, Janssen-Cilag, Leo Pharma, MSD, Pfizer, Novartis, Stiefel y Celgene.

Apéndice 1. Niveles de evidencia científica (U.S. Preventive Service Task Force [USPSTF])

Calidad de la evidencia	Tipo de estudio
I	Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada
II-1	Ensayos clínicos controlados bien diseñados, pero no aleatorizados
II-2	Estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, preferentemente multicéntricos
II-3	Múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, y resultados sorprendentes en experiencias no controladas
III	Opiniones de autoridades respetadas basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos
IV	Evidencia inadecuada debido a problemas de metodología (por ejemplo tamaño de la muestra, tiempo de seguimiento o conflictos de evidencia)

Fuente: Harris et al.⁸³

Grado de recomendación y calidad de la evidencia de los tratamientos biológicos para la psoriasis en localizaciones de difícil tratamiento

Grado de recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable (buena evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan ampliamente a los perjuicios)
B	Recomendable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan a los perjuicios)
C	Ni recomendable ni desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, pero los beneficios son muy similares a los perjuicios y no puede justificarse una recomendación general)
D	Desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es ineficaz o de que los perjuicios superan a los beneficios)
E	Evidencia insuficiente, de mala calidad o contradictoria, y el balance entre beneficios y perjuicios no puede ser determinado

Bibliografía

- 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. Consideraciones de eficacia y selección del tratamiento. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:694-709.
- Kragballe K. Management of difficult to treat locations of psoriasis, scalp, face, flexures, palm/soles and nails. *Curr Probl Dermatol*. 2009;38:160-71.
- Wozel G. Psoriasis treatment in difficult locations: Scalp, nails, and intertriginous areas. *Clin Dermatol*. 2008;26:448-59.
- Handa S. Newer trends in the management of psoriasis at difficult to treat locations: Scalp, palmoplantar disease and nails. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76:634-44.
- Martin Ezquerro G, Sánchez-Regaña M. Psoriasis en los pliegues. Una parte del espectro de la psoriasis en áreas de piel sensible. Barcelona: EDIKAMED; 2006.
- Rich P, Scher RK. Nail psoriasis severity index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:206-12.
- Parrish CA, Sobera JO, Elewski BE. Modification of the Nail psoriasis severity index. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:745-6.
- Van de Kerkhof PC, Franssen ME. Psoriasis of the scalp. Diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2:159-65.
- Bhushan M, Burden AD, McElhone K, James R, Vanhoutte FP, Griffiths CE. Oral lianozole in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2001;145:546-53.
- Ortonne JP, Baran R, Corvest M, Schmitt C, Voisard JJ, Taieb C. Development and validation of nail psoriasis quality of life scale (NPQ10). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:22-7.
- Sánchez-Regaña M, Umberto P. Aspectos diagnósticos y terapéuticos de la psoriasis ungueal. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:34-43.
- Armesto S, Esteve A, Coto-Segura P, Drake M, Galache C, Martínez-Borra J, et al. Psoriasis ungueal en pacientes: estudio en 661 pacientes con psoriasis vulgar. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:365-72.
- Langley RG, Daudén E. Treatment and management of psoriasis with nail involvement: A focus on biologic therapy. *Dermatology*. 2010;221 Suppl 1:29-42.
- McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. The nail as a musculoskeletal appendage—implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatology*. 2009;218:97-102.
- Sánchez-Regaña M. Ustekinumab. Otros usos. Otras formas de psoriasis. Otras patologías cutáneas. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103 Suppl 2:59-64.
- Marchesoni A, Altomare G, Matucci-Cerinic M, Balato N, Olivieri I, Salvarani C, et al. An Italian shared dermatological and rheumatological proposal for the use of biological agents in psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:578-86.
- De Vries ACQ, Bogaards NA, Hooft L, Velema M, Pasch M, Lebwohl M, et al. Interventions for nail psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD007633.
- Sánchez-Regaña M, Sola-Ortigosa J, Alsina-Gibert M, Vidal-Fernández M, Umberto-Millet P. Nail psoriasis: A retrospective study on the effectiveness of systemic treatments (classical and biological therapy). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:579-86.
- Odayakmaz Demirsoy E, Kiran R, Salman S, Çağlayan Ç, Sika-Aktürk A, Bayramgürler D, et al. Effectiveness of systemic treatment agents on psoriatic nails: A comparative study. *J Drugs Dermatol*. 2013;12:1039-43.
- Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne J-P, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: A phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;366:1367-74.
- Reich K, Ortonne J-P, Kerkmann U, Wang Y, Saurat J-H, Papp K, et al. Skin and nail responses after 1 year of infliximab therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: A retrospective analysis of the EXPRESS trial. *Dermatology*. 2010;221:172-8.
- Torii H, Sato N, Yoshinari T, Nakagawa H. Dramatic impact of a Psoriasis Area and Severity Index 90 response on the quality of life in patients with psoriasis: An analysis of Japanese clinical trials of infliximab. *J Dermatol*. 2012;39:253-9.
- Saraceno R, Pietroleonardo L, Mazzotta A, Zangrilli A, Bianchi L, Chimenti S. TNF- α antagonists and nail psoriasis: An open, 24-week, prospective cohort study in adult patients with psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13:469-73.
- Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D. Anti-TNF agents and nail psoriasis: A single-center, retrospective, comparative study. *J Dermatolog Treat*. 2013;24:162-8.
- Rigopoulos D, Gregoriou S, Stratigos A, Larios G, Korfitis C, Papaioannou D, et al. Evaluation of the efficacy and safety of infliximab on psoriatic nails: An unblinded, nonrandomized, open-label study. *Br J Dermatol*. 2008;159:453-6.
- Bianchi L, Bergamin A, de Felice C, Capriotti E, Chimenti S. Remission and time of resolution of nail psoriasis during infliximab therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:736-7.
- Fabroni C, Gori A, Troiano M, Prignano F, Lotti T. Infliximab efficacy in nail psoriasis. A retrospective study in 48 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:549-53.
- Gisondi P, Malara G, Ardigo M. The psoriatic patient profile for infliximab. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15:1445-51.
- Luger TA, Barker J, Lambert J, Yang S, Robertson D, Foehl J, et al. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:896-904.
- Ortonne JP, Paul C, Berardesca E, Marino V, Gallo G, Brault Y, et al. A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail psoriasis. *Br J Dermatol*. 2013;168:1080-7.

31. Barrera MV, Habicheyn S, Mendiola MV, Herrera Ceballos E. Etanercept in the treatment and retreatment of psoriasis in daily clinical practice. *Eur J Dermatol.* 2008;18:683-7.
32. Otten MH, Prince FHM, Ten Cate R, van Rossum MAJ, Twilt M, Hoppenreijns EPAH, et al. Tumour necrosis factor (TNF)-blocking agents in juvenile psoriatic arthritis: Are they effective? *Ann Rheum Dis.* 2011;70:337-40.
33. Coelho JD, Diamantino F, Lestre S, Ferreira AM. Treatment of severe nail psoriasis with etanercept. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77:72-4.
34. Gómez Vázquez M, Navarra Amayuelas R. Marked improvement in nail psoriasis during treatment with etanercept. *Dermatol Ther.* 2011;24:498-500.
35. Paul C, van de Kerkhof P, Puig L, Unnebrink K, Goldblum O, Thaçi D. Influence of psoriatic arthritis on the efficacy of adalimumab and on the treatment response of other markers of psoriasis burden: Subanalysis of the BELIEVE study. *Eur J Dermatol.* 2012;22:762-9.
36. Poulin Y, Crowley JJ, Langley RG, Unnebrink K, Goldblum OM, Valdecantos WC. Efficacy of adalimumab across subgroups of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis of the hands and/or feet: Post hoc analysis of REACH. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 en prensa, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12198>.
37. Van den Bosch F, Manger B, Goupille P, McHugh N, Rødevand E, Holck P, et al. Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:394-9.
38. Rigopoulos D, Gregoriou S, Lazaridou E, Belyayeva E, Apalla Z, Makris M, et al. Treatment of nail psoriasis with adalimumab: An open label unblinded study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:530-4.
39. Sola-Ortigosa J, Sánchez-Regaña M, Umbert-Millet P. Efficacy of adalimumab in the treatment of psoriasis: a retrospective study of 15 patients in daily practice. *J Dermatolog Treat.* 2012;23:203-7.
40. Irla N, Yawalkar N. Marked improvement in nail psoriasis during treatment with adalimumab. *Dermatology.* 2009;219:353-6.
41. Sánchez-Regaña M, Videla S, Villoria J, Domingo H, Macaya A, Ortiz E, et al. Prevalence of fungal involvement in a series of patients with nail psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:194-5.
42. Al-Mutairi N, Nour T, Al-Rqobah D. Onychomycosis in patients of nail psoriasis on biologic therapy: A randomized, prospective open label study comparing etanercept, infliximab and adalimumab. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13:625-9.
43. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schönlebe J, Köstler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: First 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9:1-14.
44. Rich P. Improvement in nail psoriasis with ustekinumab, a new anti-IL-12/23 P40 monoclonal antibody: Results from a phase 3 trial (PHOENIX I). *EADV Abstract FP1007.* 2008.
45. Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: Long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol.* 2012;39:242-52.
46. Patsatsi A, Kyriakou A, Sotiriadis D. Ustekinumab in nail psoriasis: An open-label, uncontrolled, nonrandomized study. *J Dermatolog Treat.* 2013;24:96-100.
47. Vitiello M, Tosti A, Abuchar A, Zaiac M, Kerdel FA. Ustekinumab for the treatment of nail psoriasis in heavily treated psoriatic patients. *Int J Dermatol.* 2013;52:358-62.
48. Puig L, Morales-Múnera CE, López-Ferrer A, Geli C. Ustekinumab treatment of TNF antagonist-induced paradoxical psoriasis flare in a patient with psoriatic arthritis: Case report and review. *Dermatology.* 2012;225:14-7.
49. Van de Kerkhof PC, Steegers-Theunissen RP, Kuipers MV. Evaluation of topical drug treatment in psoriasis. *Dermatology.* 1998;197:31-6.
50. Sola-Ortigosa Sánchez-Regaña M, Umbert-Millet M. Psoriasis del cuero cabelludo. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:536-43.
51. Ortonne J-P, Taïeb A, Ormerod AD, Robertson D, Foehl J, Pedersen R, et al. Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept. *Br J Dermatol.* 2009;161:1190-5.
52. Chan CS, Van Voorhees AS, Lebwohl MG, Korman NJ, Young M, Bebo Jr BF, et al. Treatment of severe scalp psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:962-71.
53. Bagel J, Lynde C, Tying S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:86-92.
54. Menter A, Reich K, Li S, Guzzo C. Consistency of infliximab response in different body regions for treatment of moderate to severe psoriasis: Results from controlled clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58 Suppl 2:AB120.
55. 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;56:598-603.
56. Tying S, Bagel J, Lynde C, Klekotka P, Thompson EH, Gandra Sr, et al. Patient-reported outcomes in moderate-to-severe plaque psoriasis with scalp involvement: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:125-8.
57. Noda S, Mizuno K, Adachi M. Treatment effect of adalimumab and infliximab in Japanese psoriasis patients: Results in a single community-based hospital. *J Dermatol.* 2012;39:265-8.
58. Di Cesare A, Fargnoli MC, Peris K. Rapid response of scalp psoriasis to ustekinumab. *Eur J Dermatol.* 2011;21:993-4.
59. Pettey A, Balkrishnan R, Rapp SR, Fleischer AB, Feldman SR. Patients with palmoplantar psoriasis have more physical disability and discomfort than patients with other forms of psoriasis: Implications for clinical practice. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:271-5.
60. Farber EM, Nall L. Nonpustular palmoplantar psoriasis. *Cutis.* 1992;50:407-10.
61. Marsland AM, Chalmers RJG, Hollis S, Leonardi-Bee J, Griffiths CEM. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD001433.
62. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: A review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat.* 2009;20:100-8.
63. Bissonnette R, Poulin Y, Guenther L, Lynde CW, Bolduc C, Nigen S. Treatment of palmoplantar psoriasis with infliximab: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1402-8.
64. Di Lernia V, Guareschi E. Successful treatment of hand and foot psoriasis with infliximab. *Dermatol Online J.* 2010;16:8.
65. Brunasso AMG, Puntoni M, Delfino C, Massone C. Different response rates between palmoplantar involvement and diffuse plaque psoriasis in patients treated with infliximab. *Eur J Dermatol.* 2012;22:133-5.
66. Weinberg JM. Successful treatment of recalcitrant palmoplantar psoriasis with etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50 Suppl 3:143.
67. Bissonnette R, Poulin Y, Bolduc C, Maari C, Provost N, Syrotuik J, et al. Etanercept in the treatment of palmoplantar pustulosis. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:940-6.

68. Floristan U, Feltes R, Ramírez P, Alonso ML, de Lucas R. Recalcitrant palmoplantar pustular psoriasis treated with etanercept. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:349–50.
69. Richetta AG, Mattozzi C, Giancristoforo S, D'Epiro S, Cantisani C, Macaluso L, et al. Safety and efficacy of adalimumab in the treatment of moderate to severe palmoplantar psoriasis: An open label study. *Clin Ter.* 2012;163:e61–6.
70. Ghathe JV, Alspaugh CD. Adalimumab in the management of palmoplantar psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2009;8:1136–9.
71. Yawalkar N, Hunger RE. Successful treatment of recalcitrant palmoplantar pustular psoriasis with sequential use of infliximab and adalimumab. *Dermatology.* 2009;218:79–83.
72. Bulai Livideanu C, Lahfa M, Mazereeuw-Hautier J, Paul C. Efficacy of ustekinumab in palmoplantar psoriasis. *Dermatology.* 2010;221:321–3.
73. Nuño-González A, et al. Psoriasis hiperqueratósica palmoplantar con excelente respuesta a ustekinumab. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:169–70.
74. Au S-C, Goldminz AM, Kim N, Dumont N, Michelon M, Volf E, et al. Investigator-initiated, open-label trial of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe palmoplantar psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2013;24:179–87.
75. Morales-Múnera C, Vilarrasa E, Puig L. Efficacy of ustekinumab in refractory palmoplantar pustular psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013;168:820–4.
76. De Unamuno-Bustos B, Ballester-Sánchez R, Oliver-Martínez V, Alegre de Miquel V. Tratamiento de la pustulosis palmoplantar con ustekinumab. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:833–5.
77. Gerdes S, Franke J, Domm S, Mrowietz U. Ustekinumab in the treatment of palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol.* 2010;163:1116–8.
78. Osório F, Magro F, Lisboa C, Lopes S, Macedo G, Bettencourt H. Anti-TNF-alpha induced psoriasiform eruptions with severe scalp involvement and alopecia: Report of five cases and review of the literature. *Dermatology.* 2012;225:163–7.
79. Ferran M, Calvet J, Almirall M, Pujol RM, Maymó J. Alopecia areata as another immune-mediated disease developed in patients treated with tumour necrosis factor- α blocker agents. Report of five cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol.* 2011;25:479–84.
80. Doyle LA, Sperling LC, Baksh S, Lackey J, Thomas B, Vleugels RA, et al. Psoriatic alopecia/alopecia areata-like reactions secondary to anti-tumor necrosis factor- α therapy: A novel cause of noncicatricial alopecia. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:161–6.
81. Joyau C, Veyrac C, Dixneuf V, Jolliet P. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: Is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:700–6.
82. Safa G, Martin A, Darrieux L. Exacerbation of infliximab-induced palmoplantar psoriasis under ustekinumab therapy in a patient with ankylosing spondylitis. *J Clin Rheumatol.* 2011;17:385–6.
83. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: A review of the process. *Am J Prev Med.* 2001;20:21–35.