Perfil de seguridad del tratamiento sistémico para el manejo de la psoriasis en pacientes con diabetes mellitus: datos de la cohorte prospectiva BIOBADADERM

Título abreviado

EA-DM en los tratamientos para la psoriasis

Autores

Juan José Lluch-Galcerá[1], José Manuel Carrascosa[2]*, Alicia González-Quesada[3], Antonio Sahuquillo[4], Raquel Rivera Díaz[5], Mar Llamas-Velasco[6], Enrique Herrera-Acosta[7], Isabel Belinchón[8], Francisco José Gómez García[9], Ofelia Baniandrés-Rodríguez[10], Diana P. Ruiz-Genao[11], José L. López-Estebaranz[11], Lourdes Rodríguez Fernández-Freire[12], Pablo de la Cueva Dobao[13], Marta Ferrán Farrés[14], Almudena Mateu Puchades[15], Ricardo Ruiz-Villaverde[16], Josep Riera-Monroig[17], Mariano Ara-Martín[18], Mónica Roncero Riesco[19], Tamara Gracia-Cazaña[20], María Teresa Abalde Pintos[21], Conrad Pujol Marco[4], Carmen García-Donoso[5], Elena del Alcázar[2], Cristina Santamaría[6], Jorge Suárez Pérez[7], Belén Rodríguez Sánchez[10], Kevin Díez-Madueño[13], Victoria Lezcano Biosca[18], Ana María Morales Callaghan[20], Laura Salgado-Boquete[21], Andrea Montes-Torres[18], Beatriz González-Sixto[21], Miguel Ángel Descalzo[22], and Ignacio García-Doval[22,23]

Afiliación

1. Servicio de Dermatología, *Hospital General de Granollers*, Granollers; *Universitat Autònoma de Barcelona*, Departamento de Medicina, Barcelona, España.
2. Servicio de Dermatología, *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol*, *Universitat Autònoma de Barcelona*, Departamento de Medicina, Badalona, Barcelona, España.
3. Servicio de Dermatología, *Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín*, Las Palmas de Gran Canaria, Islas Canarias, España.
4. Servicio de Dermatología, *Hospital Universitario y Politécnico La Fe*, Valencia, España.
5. Servicio de Dermatología, *Hospital Universitario 12 de Octubre*, *Universidad Complutense*, Madrid, España.
6. Servicio de Dermatología, *Hospital Universitario de La Princesa*, *Instituto de Investigación Sanitaria de La Princesa* (IIS-LP), Madrid, España.
7. Servicio de Dermatología, *Hospital Universitario Virgen de la Victoria*, Málaga, España.
8. Servicio de Dermatología, *Hospital General Universitario Dr Balmis–Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante* (ISABIAL), *Universidad Miguel Hernández*, Alicante, España. ORCID: 0000-0002-6007-7320.
9. Servicio de Dermatología, *Hospital Universitario Reina Sofía*, Córdoba, España.
10. Servicio de Dermatología, CEIMI, *Hospital General Universitario Gregorio Marañón*, Madrid, España.
11. Servicio de Dermatología, *Hospital Universitario Fundación Alcorcón*, Alcorcón, Madrid, España.
12. Servicio de Dermatología, *Hospital Virgen del Rocío*, Sevilla, España.
13. Servicio de Dermatología, *Hospital Universitario Infanta Leonor*, Madrid, España.
14. Servicio de Dermatología, *Hospital del Mar*, *Parc de Salut Mar*, Barcelona, España. ORCID: 0000-0003-1198-0641.
15. Servicio de Dermatología, *Hospital Universitario Doctor Peset*, Valencia, España.
16. Servicio de Dermatología, *Hospital Universitario San Cecilio*, Granada; *Instituto Biosanitario de Granada* (ibs.GRANADA), España.

17. Servicio de Dermatología, *Hospital Clínic de Barcelona*, *Universitat de Barcelona*, Barcelona, España.
18. Servicio de Dermatología, *Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa*, Zaragoza, España. ORCID: 0000-0001-8789-6783.
19. Servicio de Dermatología, *Hospital Universitario de Salamanca*, Salamanca, España.
20. Servicio de Dermatología, *Hospital Universitario Miguel Servet*, Zaragoza, España.
21. Servicio de Dermatología, *Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra*, Pontevedra, España; DIPO grupo de investigación, *Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur*, España.
22. Unidad de Investigación, *Academia Española de Dermatología y Venereología*, Madrid, España.
23. Servicio de Dermatología, *Complexo Hospitalario Universitario de Vigo*, Vigo, Pontevedra, España.

*Autor de correspondencia: José Manuel Carrascosa Carrillo.

Correo electrónico: jmcarrascosac@hotmail.com. ORCID ID: [add ORCID].

Resumen

Antecedentes y objetivo: Los pacientes con psoriasis y diabetes mellitus (DM) concomitante pueden ser vulnerables a los eventos adversos relacionados con la diabetes (EA-DM). El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia de los EA-DM asociados a los tratamientos sistémicos utilizados en pacientes con psoriasis y DM.

Métodos: Realizamos un estudio de cohorte prospectivo utilizando datos del registro BIOBADADERM. Calculamos las tasas de incidencia (TI) de los EA-DM para cada clase de tratamiento sistémico, incluidos los biológicos (inhibidores del factor de necrosis tumoral [TNF], inhibidores de la interleucina [IL]-12/23, inhibidores de la IL-17 e inhibidores de la IL-23), las terapias sistémicas convencionales (metotrexato [MTX], ciclosporina y acitretina) y el apremilast (APR). El resultado principal fue la razón de tasas de incidencia ajustada (aIRR) de los EA-DM al comparar a los pacientes que recibían MTX con los que recibían otras terapias sistémicas, utilizando modelos de regresión de Poisson ajustados por posibles factores de confusión.

Resultados: El estudio incluyó a 732 pacientes, 1 401 ciclos de tratamiento y 2 865 años-persona (AP) de seguimiento. El APR (aIRR, 0,30; IC del 95 %, 0,10-0,60) se asoció a un riesgo significativamente menor de EA-DM en comparación con el MTX. La ciclosporina (aIRR, 7,50; IC del 95 %, 3,30-17,30) y la acitretina (aIRR, 2,10; IC del 95 %, 1,20-3,70) se asociaron con un mayor riesgo en comparación con el MTX.

Conclusiones: Entre los pacientes con psoriasis y DM, el APR se asoció con una menor incidencia de efectos adversos relacionados con la DM, mientras que la ciclosporina y el acitretino se asociaron con mayores incidencias en comparación con el MTX.

Palabras clave

Psoriasis; diabetes mellitus; tratamiento sistémico; seguridad; evidencia del mundo real; BIOBADADERM.

ANTECEDENTES

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica asociada a comorbilidades metabólicas y cardiovasculares.1,2 La diabetes mellitus (DM) presenta una mayor prevalencia entre las personas con psoriasis y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad.3,4

En pacientes con psoriasis y DM establecida, una cuestión clínicamente relevante es si los tratamientos sistémicos contra la psoriasis modifican la incidencia de eventos adversos relacionados con la diabetes (EA-DM), tales como eventos cardiovasculares adversos graves (MACE), nefropatía diabética y alteraciones metabólicas, lo que refleja los efectos combinados de la diabetes, la inflamación psoriásica y los mecanismos de los fármacos, en lugar de atribuir el riesgo a cualquiera de las dos afecciones por separado.1-3 Dado que las clases terapéuticas tienen mecanismos y perfiles cardiometabólicos distintos, pueden influir de manera diferente en estos resultados. Además, cuando coexisten la psoriasis y la DM, el riesgo cardiovascular basal ya está elevado, lo que convierte a los EA-DM en una preocupación fundamental.2,4

Aunque cada vez hay más evidencia sobre el riesgo cardiovascular asociado a la psoriasis y a sus tratamientos sistémicos,4-8 los datos que abordan específicamente los EA-DM en pacientes con DM que reciben tratamiento para la psoriasis siguen siendo limitados.

El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad de diferentes tratamientos sistémicos para la psoriasis en pacientes con DM. Dada la escasa evidencia en el mundo real sobre cómo estos tratamientos influyen en la incidencia de los efectos adversos relacionados con la DM (EA-DM) y de los eventos adversos graves (EAG-DM), examinamos esta asociación utilizando datos del registro nacional BIOBADADERM.

MÉTODOS

BIOBADADERM es un registro de cohorte prospectivo, multicéntrico y de ámbito nacional de personas con psoriasis que reciben tratamiento sistémico en la práctica clínica habitual. Anteriormente se ha publicado una descripción exhaustiva de BIOBADADERM.[9,10]

Se incluyeron en el registro todos los pacientes con psoriasis de moderada a grave que iniciaron un tratamiento sistémico por primera vez entre enero de 2008 y noviembre de 2024 en los 21 hospitales participantes. Además, se incluyó una cohorte de pacientes con psoriasis que recibían por primera vez un tratamiento sistémico clásico no biológico. Durante el seguimiento se recopilaron definiciones estandarizadas de los efectos adversos relacionados con el medicamento (EA-DM) utilizando el Diccionario Médico para Actividades Reguladoras (MedDRA). BIOBADADERM se somete a una supervisión en línea continua, y los datos se validan anualmente mediante auditorías in situ. El registro fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario 12 de Octubre (216/07), y su funcionamiento se ajusta a los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de participar.

Grupos de estudio y resultados

En este análisis solo se incluyeron personas con psoriasis y DM.

Se consideró que los pacientes estuvieron expuestos a los fármacos del estudio desde el inicio del tratamiento hasta la última dosis administrada, noviembre de 2024, o hasta la fecha de censura en el caso de los pacientes perdidos durante el seguimiento. Para estas personas, la fecha de censura se correspondía con su última visita al dermatólogo. Los grupos farmacológicos incluían terapias sistémicas clásicas, como el acitretino (ACT), el metotrexato (MTX) y la ciclosporina (CYA); inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE4), como el apremilast (APR); inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), entre los que se incluyen

el adalimumab, el certolizumab, el etanercept, el infliximab y sus respectivos biosimilares; inhibidores de la interleucina (IL)-12/23, como el ustekinumab y sus biosimilares; inhibidores de la IL-23, entre los que se incluyen el guselkumab, el risankizumab y el tildrakizumab; e inhibidores de la IL-17, entre los que se incluyen el brodalumab, el ixekizumab, el bimekizumab y el secukinumab.

Los pacientes podían participar en más de un ciclo de tratamiento durante el seguimiento y, por lo tanto, podían incluirse en más de un grupo de tratamiento a lo largo del tiempo. Los grupos de tratamiento se definieron a nivel de ciclo de tratamiento, independientemente de la aparición de los resultados. Los EA-DM se atribuyeron a un ciclo de tratamiento determinado si se producían entre el inicio del tratamiento y la última dosis o en los 90 días posteriores a la última dosis.11 Se excluyó de este análisis a los pacientes que recibían terapia combinada.

Basándonos en la bibliografía previa, definimos los EA-DM como eventos que implicaban el desarrollo o la progresión de complicaciones diabéticas clínicamente reconocidas, incluyendo resultados macrovasculares (p. ej., MACE4), complicaciones microvasculares (p. ej., nefropatía diabética, retinopatía, neuropatía y trastornos del pie diabético, incluidas úlceras y osteomielitis) y alteraciones metabólicas agudas, tales como hipoglucemia, estado hiperglucémico hiperosmolar y cetoacidosis diabética.2,12,13 También predefinimos como EA-DM la aparición de nueva hiperglucemia o hipertrigliceridemia, o un empeoramiento clínicamente significativo, ya que estas alteraciones metabólicas modificables mediante fármacos están relacionadas con la diabetes, requieren una intervención clínica inmediata y son marcadores intermedios establecidos asociados a la descompensación metabólica aguda y a las complicaciones micro y macrovasculares posteriores.

Para garantizar la relevancia clínica, los EA relacionados con la DM se limitaron a complicaciones específicas con asociaciones establecidas con la diabetes. Se excluyeron las afecciones inespecíficas, como las infecciones frecuentes (p. ej., candidiasis), que son más comunes en pacientes con DM, pero que también están asociadas a tratamientos inmunosupresores y carecen de codificación específica y de causalidad. La inclusión de estas afecciones podría introducir heterogeneidad y diluir los resultados, especialmente en el contexto de la evidencia de la práctica clínica real.

La clasificación de un EA como relacionado con la DM se definió previamente de forma exclusiva mediante la revisión de los códigos MedDRA en la base de datos antes de realizar cualquier análisis estadístico.

La medida de resultado principal fue la razón de tasas de incidencia ajustada (aIRR) de los EA relacionados con la DM y los EA graves relacionados con la DM entre los pacientes que recibían MTX en comparación con los que recibían otras terapias sistémicas.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentan como número (%), y las variables continuas como media (DE) o mediana (IQR), según corresponda. Los datos descriptivos se compararon entre grupos mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney y la prueba de chi-cuadrado de Pearson (o la prueba exacta de Fisher cuando procedía), en función de la distribución de las variables.

Se asumió que los datos faltantes se debían a una pérdida aleatoria y se trataron mediante imputación múltiple por ecuaciones encadenadas (20 conjuntos de datos), agrupando las estimaciones según las reglas de Rubin tras la convergencia.

Las tasas de incidencia (TI) se calcularon como el número de nuevas complicaciones relacionadas con la DM por cada 1 000 personas-año (PA) de exposición.

Estimamos las razones de tasas de incidencia ajustadas (aIRR) y los IC del 95 % para los EA relacionados con la DM y los EAG relacionados con la DM comparando las tasas de incidencia del grupo de MTX con las de cada grupo de tratamiento mediante modelos robustos de regresión de Poisson. Se seleccionó el MTX como comparador para los pacientes con DM a pesar de que no se recomienda en algunas guías clínicas para esta población. Esta decisión se basó en su uso generalizado en la práctica clínica habitual, donde el MTX sigue siendo una de las terapias sistémicas convencionales más prescritas para la psoriasis y se utiliza a menudo como tratamiento sistémico de primera línea, incluso en pacientes con comorbilidades metabólicas. Su uso viene impulsado además por factores estructurales y organizativos, entre los que se incluyen su bajo coste, su amplia accesibilidad y el hecho de que los protocolos de farmacia hospitalaria suelen exigirlo antes de iniciar las terapias biológicas. Por lo tanto, el uso del MTX como tratamiento de referencia refleja la toma de decisiones clínicas habituales en los entornos de la sanidad pública, más que las recomendaciones basadas únicamente en las guías clínicas.14

Para mitigar el sesgo de confusión derivado de la asignación no aleatoria del tratamiento, calculamos una puntuación de propensión (PP) para la indicación de cada fármaco en relación con el MTX. La PP se calculó utilizando variables asociadas tanto a la exposición como al resultado15: el sexo, la edad, el hábito tabáquico, el consumo de alcohol, la duración de la enfermedad, la presencia de artritis psoriásica, el índice de masa corporal (IMC), el número de comorbilidades cardiovasculares previas, el índice de área y gravedad de la psoriasis (PASI) y los tratamientos sistémicos clásicos previos. Estas variables se seleccionaron basándose en la experiencia clínica y en factores de confusión significativos identificados previamente16. Todos los factores de confusión se evaluaron al inicio del estudio. Las puntuaciones de propensión se incorporaron a los modelos de regresión de Poisson como pesos de probabilidad inversa del tratamiento (PPIT).

Todos los análisis se realizaron utilizando el software estadístico Stata, versión 17 (StataCorp LLC). Se consideró estadísticamente significativo un valor de p bilateral $< 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis un total de 732 pacientes con psoriasis y DM comórbida, lo que supuso 2.865 años-paciente de seguimiento y 1.401 ciclos de tratamiento. Los grupos de tratamiento incluyeron inhibidores del TNF-α (36,6 %), inhibidores de la IL-12/23 (14,6 %), inhibidores de la IL-17 (21,6 %), inhibidores de la IL-23 (23,6 %), APR (15,7 %), ACT (18,7 %), CYA (4,8 %) y MTX (16,8 %). La mediana de la duración del tratamiento fue de 2,8 años (IQR, 1,2-5,3).

Características de los pacientes

Las características de los pacientes se resumen por grupo de tratamiento en la Tabla I.

La edad media fue de 67,5 años (DE: 13,2); el 41 % de los pacientes eran mujeres, y la psoriasis en placas fue el subtipo clínico más frecuente (84 %). El PASI medio al inicio del estudio fue de 11,3 (DE: 7,8). El IMC medio fue de 31 kg/m² (DE: 5,6).

Las comorbilidades cardiovasculares distintas de la DM, como la hipertensión (69 %) y la hipercolesterolemia (70 %), fueron las comorbilidades más frecuentes. Solo el 17 % de los pacientes no presentaba comorbilidades cardiovasculares previas distintas de la DM. Las comorbilidades no cardiovasculares fueron menos frecuentes, y el 63 % de los pacientes no presentaba ninguna. El 56 % de los pacientes eran fumadores actuales o antiguos.

Tasas de incidencia de complicaciones relacionadas con la DM por grupo de tratamiento

Se notificaron un total de 298 acontecimientos adversos relacionados con la DM (EA-DM) y 83 acontecimientos adversos graves relacionados con la DM (EAG-DM) durante 2.865 años-persona de exposición.

Los efectos adversos relacionados con la DM más frecuentes fueron la hipertrigliceridemia (n = 31), la hiperglucemia (n = 24), la hipertensión (n = 15), el aumento de los niveles de creatinina (n = 11) y la insuficiencia cardíaca (n = 10).

La tasa de incidencia global de los EA relacionados con la DM osciló entre 51,9 (IC del 95 %, 28,7-93,7) por cada 1 000 años-persona en los pacientes tratados con APR y 457,9 (IC del 95 %, 260,0-806,2) por cada 1 000 años-persona entre los que recibieron CYA. En cuanto a los eventos adversos graves relacionados con la DM (EAG-DM), la tasa de incidencia más baja también se observó en el grupo de APR, con 9,4 (IC del 95 %, 2,4-37,7), mientras que la tasa más alta de EAG-DM se produjo en el grupo tratado con CYA, con 76,3 (IC del 95 %, 19,1-305,1) por cada 1 000 años-paciente. La tasa de incidencia (TI) de los eventos adversos relacionados con la DM (EA-DM) en el grupo de MTX fue de 110,7 (IC del 95 %, 77,9-157,5), con una tasa de eventos adversos graves relacionados con la DM (EAG-DM) de 32,1 (IC del 95 %, 16,7-61,8). Las TI detalladas para cada grupo de tratamiento se presentan en la Tabla II.

Comparación de las razones de tasas de incidencia de complicaciones relacionadas con la DM por grupo de tratamiento (Tablas III y IV; Figura 1)

En comparación con el MTX, la CYA mostró la razón de tasas de incidencia bruta (IRR) más alta para todos los eventos adversos (IRR, 4,1; IC del 95 %, 2,1-8,1; $p < 0,001$), seguido del ACT (IRR, 1,7; IC del 95 %, 1,1-2,6; $p = 0,020$). Por el contrario, el APR mostró un riesgo bruto significativamente menor (IRR, 0,5; IC del 95 %, 0,2-0,9; $p = 0,031$).

Tras ajustar por factores de confusión, la CYA siguió estando asociado al aIRR más elevado (aIRR, 7,5; IC del 95 %, 3,3-17,3; $p < 0,001$), y el ACT también siguió mostrando un aumento significativo del riesgo ajustado (aIRR, 2,1; IC del 95 %, 1,2-3,7; $p = 0,014$). El APR siguió estando significativamente asociada a un menor riesgo ajustado de efectos adversos relacionados con la DM en comparación con el MTX (aIRR, 0,3; IC del 95 %, 0,1-0,6; $p = 0,003$).

En los análisis de subgrupos por sexo, las pacientes tratadas con inhibidores de la IL-12/23 mostraron un riesgo bruto significativamente menor de efectos adversos relacionados con la DM en comparación con el MTX (IRR, 0,3; IC del 95 %, 0,1-0,8; $p = 0,019$); sin embargo, esta asociación no se mantuvo tras el ajuste (aIRR, 0,4; IC del 95 %, 0,1-1,0; $p = 0,054$).

El resto de tratamientos sistémicos no mostraron aumentos ni reducciones estadísticamente significativos en el riesgo de eventos adversos relacionados con la DM en comparación con el MTX.

En cuanto a los eventos adversos graves relacionados con la DM, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento y el MTX, ni en los análisis brutos ni en los ajustados (todos p > 0,05), aunque el APR (aIRR, 0,1; IC del 95 %, 0,0-1,4; p = 0,092) y la CYA (aIRR, 5,6; IC del 95 %, 0,8-37,7; p = 0,075) se mantuvieron cerca de la significación estadística.

DISCUSIÓN

En nuestra cohorte, el tratamiento con CYA y ACT se asoció con un aumento significativo del riesgo de efectos adversos relacionados con la DM (EA-DM) en comparación con el MTX tras el ajuste. Por el contrario, el APR se asoció con un riesgo ajustado significativamente menor (aIRR, 0,3; IC del 95 %, 0,1-0,6). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo ajustado para las terapias biológicas. Además, ningún grupo de tratamiento se asoció con un aumento significativo del riesgo de efectos adversos graves relacionados con la DM (EAG-DM). Estos hallazgos sugieren diferencias clínicamente relevantes en el riesgo de complicaciones relacionadas con la DM entre los tratamientos sistémicos para la psoriasis y pueden ayudar a los médicos a seleccionar los tratamientos óptimos para los pacientes con DM.

Tratamientos sistémicos tradicionales

El MTX se seleccionó como tratamiento de referencia en nuestro estudio debido a su uso generalizado y a su papel como terapia sistémica de primera línea en el tratamiento de la psoriasis. Sin embargo, el MTX se ha asociado con un aumento significativo del riesgo de fibrosis hepática en pacientes con DM (HR ajustado, 2,40; IC del 95 %, 1,05-5,51).17 Este riesgo elevado se ha relacionado con un aclaramiento renal reducido en pacientes con nefropatía diabética, lo que podría aumentar la hepatotoxicidad.3 Aunque los estudios a corto plazo no han demostrado efectos hiperglucémicos directos del MTX,18 las guías clínicas actuales recomiendan dosis iniciales más bajas, ajustes de dosis adecuados y un seguimiento riguroso en pacientes con DM para minimizar los posibles riesgos de seguridad.19

La CYA se ha asociado con hiperlipidemia, hipertensión, nefrotoxicidad y un mayor riesgo de MACE en pacientes con psoriasis.4,20,21 Además, la CYA presenta efectos diabetogénicos mediante la inhibición de la secreción de insulina por parte de las células de los islotes pancreáticos.3,22 Estos hallazgos concuerdan con el riesgo elevado de complicaciones relacionadas con la DM observado en nuestra cohorte. A la luz de estos datos, por lo general no se recomienda el uso de CYA para el tratamiento de la psoriasis en pacientes con DM.3

El tratamiento con ACT puede inducir hiperlipidemia, lo que representa un factor de riesgo cardiovascular aditivo en pacientes con DM.22 Sus efectos sobre el control glucémico en pacientes con DM aún no están suficientemente establecidos.23,24 No obstante, nuestros hallazgos sugieren que el uso de ACT en pacientes con DM debería limitarse, ya que se asoció con un mayor riesgo de efectos adversos (EA) relacionados con la DM en comparación con el MTX.

Inhibidores de la PDE4

El APR ha demostrado efectos favorables sobre los parámetros metabólicos en pacientes con psoriasis, incluidos aquellos con DM,25 así como reducciones en la incidencia de MACE.4 También se ha descrito que el APR reduce modestamente el peso corporal en un subgrupo de pacientes, independientemente de los efectos adversos gastrointestinales, como las náuseas y la diarrea. Además, el APR puede influir positivamente en el metabolismo de la glucosa y, potencialmente, potenciar la eficacia de la metformina.22,26 Estas observaciones concuerdan con los resultados de nuestra cohorte.

Fármacos biológicos

En nuestra cohorte, los tratamientos biológicos no se asociaron con aumentos ni reducciones estadísticamente significativos en el riesgo de efectos adversos (EA) o efectos adversos graves (EAG) relacionados con la DM, en comparación con el MTX. Los datos disponibles sobre las complicaciones relacionadas con la DM en pacientes con psoriasis siguen siendo limitados.

Los inhibidores del TNF pueden mejorar la sensibilidad a la insulina en pacientes con psoriasis al contrarrestar la resistencia a la insulina provocada por la inflamación. Sin embargo, en un estudio retrospectivo de registro, Kalb et al. señalaron que la presencia de DM era un factor predictivo significativo de infección grave en pacientes tratados con adalimumab, etanercept o ustekinumab (HR, 1,7; IC del 95 %, 1,25-2,23).29

Los inhibidores de la IL-17 han demostrado efectos neutros30,31 o beneficiosos32 sobre los parámetros cardiovasculares y se han asociado a un menor riesgo de enfermedad cardiovascular en comparación con el MTX.4 Sin embargo, estos fármacos pueden aumentar aún más el riesgo de candidiasis, un efecto adverso bien reconocido de esta clase de fármacos, especialmente en pacientes con DM.32-35

El perfil metabólico de los inhibidores de la IL-23 en pacientes con psoriasis y DM parece favorable. Estas terapias se han asociado a mejoras en la glucemia en ayunas, los niveles de insulina, los triglicéridos y los marcadores inflamatorios.32 Los inhibidores de la IL-23 no se han asociado a un mayor riesgo de complicaciones metabólicas, como hiperglucemia, cetoacidosis diabética, eventos cardiovasculares o infecciones graves, en comparación con la población general con psoriasis.33-35

Este estudio presenta varias limitaciones. Al tratarse de un análisis observacional realizado en una población de alto riesgo, no pueden excluirse los factores de confusión residuales y no medidos (por ejemplo, la actividad física, la dieta, el control de la diabetes al inicio del estudio y el control metabólico variable en el tiempo), a pesar del ajuste IPTW. Por lo tanto, los resultados deben interpretarse como asociaciones y no como efectos causales. El diagnóstico de diabetes se registró únicamente al inicio del estudio, y no se dispuso de información sobre los tratamientos antidiabéticos (p. ej., insulina, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2) ni sobre los cambios en el control metabólico durante el seguimiento. Estos tratamientos concomitantes podrían haber modificado las asociaciones observadas.36

Se seleccionó el MTX como tratamiento de referencia pragmático en lugar del placebo, la terapia tópica o terapias sistémicas alternativas, ya que sigue prescribiéndose ampliamente en la atención habitual de la psoriasis. No obstante, varias guías clínicas no recomiendan el MTX en pacientes con DM. Los efectos adversos relacionados con la DM (EA-DM) se predefinieron utilizando códigos MedDRA para reducir el sesgo de adjudicación; sin embargo, sigue siendo posible que se produzcan errores de clasificación, y muchas de las señales notificadas se definieron a partir de análisis de laboratorio (por ejemplo, dislipidemia e hiperglucemia). Aunque estadísticamente significativos, algunos hallazgos pueden tener una relevancia clínica limitada y deberían orientar principalmente las estrategias de seguimiento y la optimización de los factores de riesgo cardiovascular.

Ciertos grupos de exposición, en particular el de la CYA, eran relativamente pequeños, lo que dio lugar a intervalos de confianza amplios, y la duración del seguimiento puede haber sido insuficiente para evaluar plenamente los resultados poco frecuentes o de larga latencia. Es posible que haya persistido un seguimiento diferencial entre las distintas terapias y una canalización por indicación a pesar de la ponderación por propensión, y la exclusión de la terapia combinada limita la generalizabilidad a los regímenes de monoterapia. Dado que los pacientes podían participar en múltiples ciclos de tratamiento, las

observaciones no fueron totalmente independientes. Aunque se utilizó una estimación robusta de la varianza para mitigar la correlación intrapaciente, no pueden excluirse la correlación residual ni los efectos de la secuencia de tratamientos.

Este estudio también presenta varios puntos fuertes. Su diseño prospectivo y el uso del registro BIOBADADERM, que incluye procedimientos continuos de farmacovigilancia, proporcionaron evidencia de la práctica clínica real de alta calidad y recopilada de forma sistemática, algo poco habitual en los estudios observacionales. La amplia muestra multicéntrica de toda España mejora la generalizabilidad. La inclusión de todos los tratamientos sistémicos utilizados habitualmente en la práctica clínica permitió realizar comparaciones exhaustivas de los tratamientos. Los principales factores de confusión, como la edad, los factores relacionados con el estilo de vida (p. ej., el tabaquismo y el consumo de alcohol) y las comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares, se abordaron mediante métodos de ajuste robustos. La clasificación de los eventos adversos relacionados con la DM se llevó a cabo antes del análisis y sin conocer los resultados del estudio, lo que redujo el sesgo de adjudicación. Por último, la coherencia entre nuestros hallazgos, los mecanismos establecidos y la evidencia previa respalda la validez de las asociaciones observadas

CONCLUSIONES

La ciclosporina y el acitretino se asociaron con un mayor riesgo de efectos adversos relacionados con la DM, mientras que el apremilast se asoció con un menor riesgo en comparación con el MTX. La mayoría de los efectos adversos se definieron a partir de análisis de laboratorio y pueden tener una relevancia clínica limitada. Las terapias biológicas mostraron resultados similares a los del MTX, sin diferencias significativas entre los grupos. Estos hallazgos pueden ayudar a los médicos a seleccionar terapias sistémicas para pacientes con psoriasis y DM concomitante.

FINANCIACIÓN

El proyecto BIOBADADERM cuenta con el apoyo de la Fundación Piel Sana de la Academia Española de Dermatología y Venereología, que recibe financiación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y de empresas farmacéuticas (Abbott/AbbVie, Almirall, Amgen, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Janssen y UCB). También han colaborado las siguientes empresas: Leo Pharma, Novartis Pharma, Lilly, MSD y Pfizer.

Las empresas farmacéuticas colaboradoras no participaron en el diseño ni en la ejecución del estudio; en la recopilación, gestión, análisis o interpretación de los datos; en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito; ni en la decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Dr. Lluch-Galcerá ha participado como ponente para Johnson & Johnson, Sanofi y Almirall.

Dr. Carrascosa ha participado como ponente, asesor e investigador principal (IP) o investigador secundario (IS) en ensayos clínicos patrocinados por Celgene, Janssen, Lilly, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, MSD, Biogen, Mylan, Amgen, AbbVie y Sandoz.

Dr. González-Quesada ha ejercido como consultor y/o ponente y/o ha participado en ensayos clínicos como investigador principal e investigador secundario para AbbVie, Almirall, Amgen, Boehringer Ingelheim, Janssen, Leo Pharma, Lilly, Novartis, MSD, Pfizer-Wyeth y UCB.

Dr. Sahuquillo ha ejercido como consultor y/o ponente remunerado y/o ha participado en ensayos clínicos patrocinados por empresas que fabrican medicamentos utilizados para el tratamiento de la psoriasis, entre ellas AbbVie, Celgene, Janssen-Cilag, LEO Pharma, Lilly, Novartis y Pfizer.

Dr. Rivera ha ejercido como consultor y/o ponente y/o ha participado en ensayos clínicos como investigador principal (IP) para AbbVie, Almirall, Amgen, Boehringer Ingelheim, Janssen, Leo Pharma, Lilly, Novartis, MSD, Pfizer-Wyeth y UCB.

Dr. Llamas-Velasco ha ejercido como consultor y ponente, y ha participado en ensayos clínicos para Janssen-Cilag, AbbVie, Boehringer Ingelheim, Celgene, Pfizer, Novartis, Lilly, Almirall, UCB, Kyowa Kirin y Leo Pharma. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1187-1341

Dr. Belinchón ha ejercido como asesor y/o ponente y/o ha participado en ensayos clínicos patrocinados por empresas que fabrican medicamentos utilizados para el tratamiento de la psoriasis, entre las que se incluyen Janssen Pharmaceuticals Inc, Almirall SA, Lilly, AbbVie, Novartis, Celgene, Biogen Amgen, Leo Pharma, UCB, Pfizer-Wyeth, Bristol Myers Squibb, Sandoz y MSD.

Dr. Herrera-Acosta ha ejercido como consultor y/o ponente para Leo Pharma, Novartis, Janssen, Lilly, Celgene y AbbVie.

Dr. Ruiz-Genao ha recibido reembolsos de Pfizer, Janssen, Celgene, AbbVie, Novartis y Leo Pharma por servicios de asesoramiento y conferencias.

Dr. López-Estebaranz ha participado como miembro de un consejo asesor y ha recibido becas formativas de Janssen, AbbVie, MSD, Lilly, Novartis, Leo Pharma y Pfizer.

Dr. Baniandrés-Rodríguez ha ejercido como consultor y/o ponente para Janssen-Cilag, AbbVie, Pfizer, Novartis, Lilly, Celgene, Leo Pharma, Amgen, Boehringer Ingelheim, UCB y Almirall.

Dr. Ferran ha participado como ponente y/o asesor para Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, MSD, AbbVie, Celgene y Almirall.

Dr. de la Cueva ha ejercido como consultor y/o ponente para Janssen-Cilag, AbbVie, MSD, Pfizer, Novartis, Lilly, Almirall, UCB, Biogen, Celgene, Amgen, Sandoz, Sanofi y Leo Pharma.

Dr. Rodríguez Fernández-Freire ha ejercido como asesor y ponente para Janssen-Cilag, AbbVie, MSD, Pfizer, Novartis, Lilly, Almirall, Celgene y Leo Pharma.

Dr. Mateu ha ejercido como asesor y/o ponente para AbbVie, Almirall, Celgene, Janssen, Leo Pharma, Lilly y Novartis.

Dr. Riera-Monroig ha ejercido como asesor y/o ponente y/o ha participado en ensayos clínicos patrocinados por AbbVie, Almirall, Johnson & Johnson, LEO Pharma, Novartis, UCB, Pfizer, Lilly, Amgen, Boehringer Ingelheim y Bristol Myers Squibb.

Dr. Ruiz-Villaverde ha ejercido como consultor y ponente, y ha participado en ensayos clínicos para Janssen-Cilag, AbbVie, Boehringer Ingelheim, Celgene, Pfizer, Novartis, Lilly, Almirall, UCB, Sanofi y Leo Pharma.

Dr. Ara-Martín ha participado como ponente, asesor e investigador principal (IP) o investigador secundario (IS) en ensayos clínicos patrocinados por Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Almirall, Celgene, Janssen, Lilly, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, MSD, Amgen, AbbVie y UCB.

Dr. Gracia-Cazaña ha ejercido como consultor y/o ponente y/o ha participado en ensayos clínicos patrocinados por empresas que fabrican medicamentos utilizados para el tratamiento de la psoriasis, entre las que se incluyen Janssen Pharmaceuticals Inc, Almirall SA, Lilly, AbbVie, Novartis, Celgene, Biogen Amgen, Leo Pharma, UCB, Pfizer-Wyeth y Boehringer Ingelheim.

Dr. Abalde ha participado como ponente, asesor e investigador principal (IP) o investigador secundario (IS) en ensayos clínicos patrocinados por Amgen, Janssen, Lilly, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, AbbVie, Almirall, Boehringer Ingelheim y Sandoz.

Dr. Pujol-Marco ha ejercido como consultor y/o ponente para Janssen-Cilag, AbbVie, MSD, Pfizer, Novartis, Lilly, Almirall, UCB, Celgene y Leo Pharma.

Dr. García-Donoso ha participado como miembro del consejo asesor de AbbVie y Almirall y como ponente para Janssen, Lilly y Celgene.

Dr. Del Alcázar ha participado como ponente y/o investigador principal (IP) o investigador secundario (IS) en ensayos clínicos patrocinados por Amgen, Almirall, Janssen, Lilly, Leo Pharma, Novartis, UCB y AbbVie.

Dr. Díez-Madueño ha recibido subvenciones o honorarios de, y/o ha actuado como ponente para, Eli Lilly, Amgen, LEO Pharma, AbbVie, Almirall, UCB, Johnson & Johnson y Boehringer Ingelheim.

Dr. García-Doval ha recibido ayudas para desplazamientos a congresos de AbbVie, MSD, Pfizer y Sanofi.

REFERENCIAS

1. Cai J, Cui L, Wang Y, Li Y, Zhang X, Shi Y. Cardiometabolic Comorbidities in Patients With Psoriasis: Focusing on Risk, Biological Therapy, and Pathogenesis. Front Pharmacol. 2021 Nov 4;12:774808.

2. Elmets CA, Leonardi CL, Davis DMR, Gelfand JM, Lichten J, Mehta NN, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities.
3. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 2: specific clinical and comorbid situations. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Feb;35(2):281–317.
4. Lluch-Galcerá JJ, Carrascosa JM, González-Quesada A, Sahuquillo-Torralba A, Rivera-Díaz R, Daudén E, et al. Cardiovascular safety of systemic psoriasis treatments: A prospective cohort study in the BIOBADADERM registry. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2025 Apr 30;jdv.20705.
5. Song WJ, Oh S, Yoon HS. Association between biologic and nonbiologic systemic therapy for psoriasis and psoriatic arthritis and the risk of new-onset and recurrent major adverse cardiovascular events: A retrospective cohort study. J Am Acad Dermatol. 2025 Jul;93(1):141–9.
6. Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol. 2017 Apr;176(4):890–901.
7. Hu S, Lan CCE. Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment. Int J Mol Sci. 2017 Oct 21;18(10):2211.
8. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. J Am Heart Assoc. 2013 Mar 12;2(2):e000062.
9. Rivera R, García-Doval I, Carretero G, Daudén E, Sánchez-Carazo J, Ferrándiz C, et al. [BIOBADADERM, the Spanish Registry of Adverse Events Associated with Biologic Drugs in Dermatology: first report]. Actas Dermosifiliogr. 2011 Mar;102(2):132–41.
10. Ruiz-Genao DP, González-Quesada A, Sahuquillo-Torralba A, Rivera-Díaz R, Descalzo MA, García-Doval I. [Translated article] AEDV BIOBADADERM Registry: 15 Year-Contribution to Psoriasis Therapy Safety. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2025 May;S0001731025003722.
11. Dixon WG, Carmona L, Finckh A, Hetland ML, Kvien TK, Landewe R, et al. EULAR points to consider when establishing, analysing and reporting safety data of biologics registers in rheumatology. Ann Rheum Dis. 2010 Sep;69(9):1596–602.
12. Pannu S, Rosmarin D. Psoriasis in Patients with Metabolic Syndrome or Type 2 Diabetes Mellitus: Treatment Challenges. Am J Clin Dermatol. 2021 May;22(3):293–300.
13. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the Risk of Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2013 Jan 1;149(1):84.
14. Carrascosa JM, De La Cueva P, Ara M, Puig L, Bordas X, Carretero G, et al. Metotrexato en psoriasis moderada-grave: revisión de la literatura y recomendaciones de experto. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2016 Apr;107(3):194–206.
15. D'Agostino RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. Stat Med. 1998 Oct 15;17(19):2265–81.
16. Lluch-Galcerá JJ, Carrascosa JM, González-Quesada A, Rivera-Díaz R, Sahuquillo-Torralba A, Llamas-Velasco M, et al. Safety of biologic therapy in combination with methotrexate in moderate to severe psoriasis: a cohort study from the BIOBADADERM registry. Br J Dermatol. 2024 Feb 16;190(3):355–63.
17. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros AM, Lindholm J, Kinnman N, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. J Hepatol. 2007 Jun;46(6):1111–8.
18. Dehpouri T, Rahmatpour Rokni G, Ahangar Narenjbon N, Goldust M, Yamauchi PS, Wollina U, et al. Evaluation of the glycemic effect of methotrexate in psoriatic arthritis patients with metabolic syndrome: A pilot study. Dermatol Rep. 2019 May 9;11(1).
19. Bellinato F, Maurelli M, Geat D, Girolomoni G, Gisondi P. Managing the Patient with Psoriasis and Metabolic Comorbidities. Am J Clin Dermatol. 2024 Jul;25(4):527–40.
20. Jing X, Zhuyuan W, Aijun C, Jianxia X, Kun H, Ping W. Association of psoriasis with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic

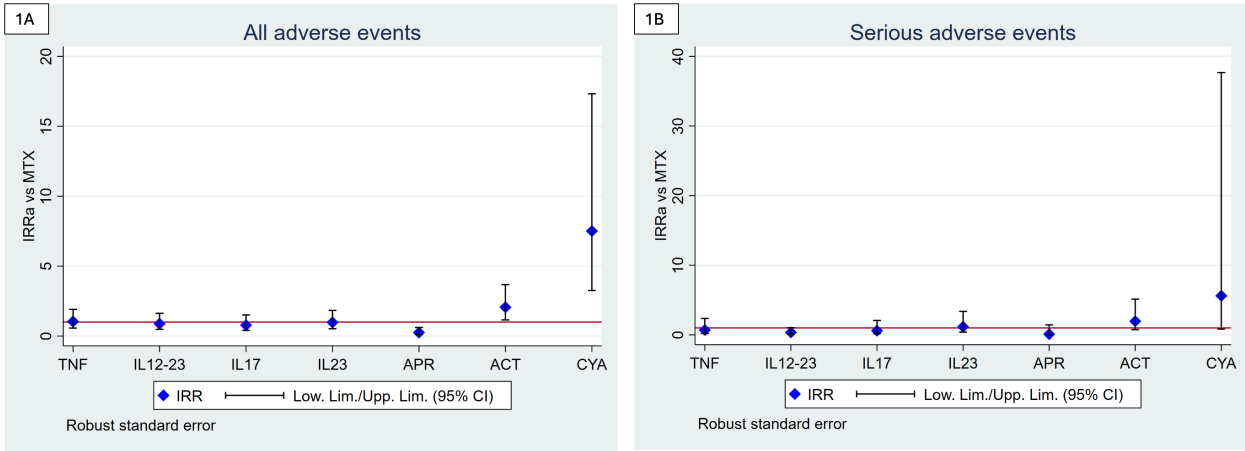
review and meta-analysis. Front Med. 2023 May 12;10:1175477.
21. Kim BR, Yang S, Doh EJ, Choi CW, Youn SW. Risk Factors Affecting Adverse Effects of Cyclosporine A in a Real-World Psoriasis Treatment. Ann Dermatol. 2018;30(2):143.
22. Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S, Giannetti A, Maccarone M, Picardo M, et al. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Jan;27(1).
23. Kara Polat A, Oguz Topal I, Aslan Kayıran M, Koku Aksu AE, Aytekin S, Topaloglu Demir F, et al. Drug survival and safety profile of acitretin monotherapy in patients with psoriasis: A multicenter retrospective study. Dermatol Ther. 2021 Mar ,34(2).
24. Carretero G, Ribera M, Belinchón I, Carrascosa JM, Puig Ll, Ferrandiz C, et al. Guidelines for the Use of Acitretin in Psoriasis. Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed. 2013 Sep;104(7):598–616.
25. Mohammed Alamodi TA, Saleh HAM, Abdullah Makhsham FM, Kadoun R, Chen YF. Safety and Efficacy of Apremilast in Psoriasis Patients with Diabetes: A Comprehensive Review. J Chem Rev. 2024 Mar;(Online First).
26. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient. J Am Acad Dermatol. 2019 Jan;80(1):27–40.
27. Solomon DH. Association Between Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Diabetes Risk in Patients With Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. JAMA. 2011 Jun 22;305(24):2525.
28. Pina T, Armesto S, Lopez-Mejias R, Genre F, Ubilla B, Gonzalez-Lopez MA, et al. Anti- TNF -α therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Jul;29(7):1325–30.
29. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). JAMA Dermatol. 2015 Sep 1;151(9):961.
30. Egeberg A, Wu JJ, Korman N, Solomon JA, Goldblum O, Zhao F, et al. Ixekizumab treatment shows a neutral impact on cardiovascular parameters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3. J Am Acad Dermatol. 2018 Jul;79(1):104-109.e8.
31. Gerdes S, Pinter A, Papavassilis C, Reinhardt M. Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Mar;34(3):533–41.
32. Jiang W, Li Q, Zheng W. The impact of biologics targeting the IL-17 and IL-23 pathways on metabolic indicators in plaque psoriasis. Arch Dermatol Res. 2025 Mar 28;317(1):643.
33. Jairath V, Acosta Felquer ML, Cho RJ. IL-23 inhibition for chronic inflammatory disease. The Lancet. 2024 Oct;404(10463):1679–92.
34. Crowley JJ, Warren RB, Cather JC. Safety of selective IL -23p19 inhibitors for the treatment of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Sep;33(9):1676–84.
35. Blauvelt A, Chiricozzi A, Ehst BD, Lebwohl MG. Safety of IL-23 p19 Inhibitors for the Treatment of Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Narrative Review. Adv Ther. 2023 Aug;40(8):3410–33.
36. Winther JB, Holst JJ. Glucagon agonism in the treatment of metabolic diseases including type 2 diabetes mellitus and obesity. Diabetes Obes Metab. 2024 Sep;26(9):3501–12.

Figura 1. Ratios de tasa de incidencia ajustados (aIRR) de los efectos adversos relacionados con la diabetes por grupo de tratamiento, tomando como referencia el metotrexato.

- Figura 1A: Todos los efectos adversos relacionados con la diabetes;

- Figura 1B: Efectos adversos graves relacionados con la diabetes.

Los puntos indican la aIRR ajustada y las barras horizontales, los intervalos de confianza del 95 %; la línea roja marca una IRR = 1 (referencia MTX). Las estimaciones proceden de modelos ponderados por IPTW con errores estándar robustos, ajustados por la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la artritis psoriásica, el PASI, el número de comorbilidades cardiovasculares y el centro. Grupos de tratamiento: TNFi (anti-TNF), IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, APR (apremilast), ACT (acitretina), CYA (ciclosporina).



abla I. Características de los pacientes según el tratamiento.

	Inhibidores del TNF-alfa	Inhibidores de IL-12/23	Inhibidores de IL-17	Inhibidores de IL-23	Apremilast	Acitretino	Ciclosporina	Metotrexate	TOTAL	Datos ausentes, N (%)
Datos demográficos										
Número de pacientes, N (% del total)	268 (36,6)	107 (14,6)	158 (21,6)	173 (23,6)	115 (15,7)	137 (18,7)	35 (4,8)	123 (16,8)	732 (100)	

Años-paciente, total	792	451	428	382	212	295	26	280	2865	
Número de ciclos, total	380	135	210	196	123	167	40	150	1401	
Tiempo de exposición, años. media (desviación estándar)	3 (3.2)*	4.2 (3.8)*	2.7 (2.1)	2.2 (1.5)	1.8 (1.9)	2.2 (2.9)	0.7 (1)*	2.3 (2.8)	3.9 (3.7)	
Tiempo de exposición, años. mediana (p25-p75)	1.9 (0.8-3.7)	3.4 (1.2-5.8)	2 (1.1-3.9)	2 (0.9-3.3)	1.3 (0.4-2.6)	1 (0.5-2.5)	0.4 (0.1-1.2)	1.1 (0.5-3)	2.8 (1.2-5.3)	
Mujeres, n (%)	123 (46)	42 (39)	65 (41)	68 (39)	57 (50)	63 (46)	12 (34)	51 (41)	299 (41)	
Edad, años. media (desviación estándar)	65.6 (12.4)*	70.5 (13.8)	64.2 (12)*	66.1 (11.4)*	65.9 (13.1)*	73.9 (11.6)*	71.8 (12.3)	69.5 (13.6)	67.5 (13.2)	
Edad al inicio del tratamiento, años. media (desviación estándar)	58.2 (11.7)	61 (14.4)	60.3 (12)	63.6 (11.6)*	62.2 (12.4)	64.7 (10.5)*	59.7 (11.4)	60.6 (12.1)	60.3 (12.4)	
Duración de la enfermedad al inicio del tratamiento, años. media (desviación estándar)	19.1 (14.5)*	20.6 (15)*	18.7 (14.8)*	20.7 (16.2)*	14.7 (15.1)	16.5 (15.5)	18.8 (15.7)	15 (14.7)	16.7 (15.2)	24 (3)
Índice de gravedad y superficie de la psoriasis (PASI). Media (desviación estándar)	12.2 (9)*	12.8 (6.5)*	9.7 (7.7)	10.3 (6.3)*	7.7 (4.3)	8.5 (6.1)	12.6 (8.1)*	8.9 (5.2)	11.3 (7.8)	138 (19)
Índice de masa corporal (IMC). media (desviación estándar)	31.3 (5.9)	30.4 (5.4)	31.8 (5.7)	31.6 (5.9)	32.4 (5.7)*	30.4 (5.6)	30.2 (5)	30.7 (5.2)	31 (5.6)	132 (18)
Diagnóstico al inicio de la cohorte, n (% del total)										
Psoriasis en placas	230 (86)	101 (94)*	134 (85)	151 (87)	93 (81)	100 (73)*	31 (89)	106 (86)	616 (84)	
Psoriasis guttata	7 (3)	3 (3)	5 (3)*	5 (3)	2 (2)	2 (1)	1 (3)	0 (0)	15 (2)	
Psoriasis eritrodérmica	5 (2)	1 (1)	3 (2)	2 (1)	0 (0)	6 (4)	3 (9)*	2 (2)	13 (2)	
Psoriasis pustulosa generalizada	2 (1)	0 (0)	3 (2)	2 (1)	1 (1)	6 (4)	0 (0)	1 (1)	12 (2)	
Pustulosis palmoplantar	13 (5)	2 (2)	12 (8)	9 (5)	16 (14)*	23 (17)*	1 (3)	7 (6)	56 (8)	
Artritis psoriásica	59 (22)*	19 (18)*	37 (23)*	29 (17)*	13 (11)	9 (7)	5 (14)	8 (7)	112 (15)	
Comorbilidades, n (% del total)										
Diabetes	268 (100)	107 (100)	158 (100)	173 (100)	115 (100)	137 (100)	35 (100)	123 (100)	732 (100)	
Cardiopatía isquémica	21 (10)	10 (10)	14 (11)	22 (16)	11 (12)	14 (12)	5 (16)	11 (10)	79 (13)	144

										(20)
Insuficiencia cardíaca	6 (3)	8 (8)	2 (2)	8 (6)	3 (3)	6 (5)	1 (3)	5 (5)	24 (4)	157 (21)
Hipertensión arterial	161 (65)	65 (63)	96 (66)	115 (72)	65 (65)	92 (71)	17 (52)	79 (67)	466 (69)	54 (7)
Hipercolesterolemia	170 (71)	59 (58)	101 (71)	113 (75)*	66 (66)	92 (72)	22 (67)	73 (63)	463 (70)	68 (9)
EPOC	13 (7)	11 (12)*	11 (9)	15 (11)*	13 (15)*	11 (9)	3 (10)	4 (4)	54 (9)	151 (21)
Enfermedad hepática crónica	50 (25)*	18 (19)*	41 (32)*	38 (28)*	33 (36)*	13 (11)	7 (23)*	6 (6)	129 (22)	147 (20)
Insuficiencia renal	10 (5)	6 (6)	10 (8)*	12 (9)*	2 (2)	4 (3)	0 (0)	2 (2)	33 (6)	151 (21)
Cáncer previo	10 (5)	10 (11)	19 (15)*	18 (13)	23 (24)*	22 (19)*	3 (10)	7 (7)	72 (12)	140 (19)
Cáncer en los últimos 5 años, excluyendo el cáncer cutáneo no melanoma	0 (0)	1 (1)	2 (2)	2 (1)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (1)	140 (19)
Linfoma	1 (1)	0 (0)	1 (1)	3 (2)	2 (2)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	8 (1)	163 (22)
Hepatitis B	17 (7)	10 (11)	8 (6)	9 (6)	10 (10)	10 (11)	1 (3)	5 (5)	46 (7)	112 (15)
Hepatitis C	8 (3)	3 (3)	3 (2)	5 (3)	2 (2)	1 (1)	1 (3)	2 (2)	14 (2)	114 (16)
HIV	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	141 (19)
Número de comorbilidades SIN EC, n (%)										
Sin comorbilidades	180 (67)*	67 (63)*	88 (56)*	95 (55)*	55 (48)*	88 (64)*	25 (71)	104 (85)	462 (63)	
1 comorbilidad	71 (26)*	27 (25)*	54 (34)*	60 (35)*	38 (33)*	39 (28)*	8 (23)	16 (13)	201 (27)	
2 comorbilidades	13 (5)*	8 (7)*	9 (6)*	13 (8)*	18 (16)*	7 (5)*	1 (3)	1 (1)	52 (7)	
3 o más comorbilidades	4 (1)*	5 (5)*	7 (4)*	5 (3)*	4 (3)*	3 (2)*	1 (3)	2 (2)	17 (2)	
Número de comorbilidades CV, n										

(%)										
Sin comorbilidades	51 (19)	24 (22)	27 (17)	26 (15)	25 (22)	18 (13)	5 (14)	18 (15)	122 (17)	
1 comorbilidad	96 (36)	34 (32)	60 (38)	54 (31)	45 (39)	48 (35)	16 (46)	51 (41)	257 (35)	
2 comorbilidades	102 (38)	41 (38)	60 (38)	76 (44)	35 (30)	57 (42)	13 (37)	46 (37)	287 (39)	
3 o más comorbilidades	19 (7)	8 (7)	11 (7)	17 (10)	10 (9)	14 (10)	1 (3)	8 (7)	66 (9)	
Consumo de alcohol, n (%)										**199 (27)**
Actual	53 (27)	25 (30)	33 (27)	40 (30)	16 (21)	27 (25)	9 (36)	23 (24)	140 (26)	
Previo	2 (1)	3 (4)	2 (2)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (1)	
Fumadores, n (%)										**126 (17)**
Actual	75 (34)	31 (34)	50 (36)	55 (37)*	29 (33)	45 (38)	8 (28)	27 (26)	193 (32)	
Previo	46 (21)	16 (17)	27 (20)	45 (30)*	25 (28)	23 (19)	7 (24)	21 (20)	147 (24)	
Tratamientos previos, n (%)										
Tratamientos sistémicos	195 (73)*	84 (79)*	114 (72)*	124 (72)*	70 (61)*	54 (39)	25 (71)*	38 (31)	366 (50)	
Fototerapia	97 (36)*	62 (58)*	60 (38)*	68 (39)*	43 (37)*	34 (25)	11 (31)	23 (19)	238 (33)	
Número de tratamientos biológicos previos										
0	161 (60)*	33 (31)*	34 (22)*	34 (20)*	84 (73)*	110 (80)*	25 (71)*	121 (98)	554 (76)	
1	69 (26)*	43 (40)*	46 (29)*	51 (29)*	19 (17)*	12 (9)*	2 (6)*	1 (1)	120 (16)	
2	19 (7)*	11 (10)*	36 (23)*	44 (25)*	9 (8)*	8 (6)*	3 (9)*	0 (0)	31 (4)	
3	12 (4)*	13 (12)*	17 (11)*	18 (10)*	0 (0)*	3 (2)*	2 (6)*	1 (1)	16 (2)	
4 o más	7 (3)*	7 (7)*	25 (16)*	26 (15)*	3 (3)*	4 (3)*	3 (9)*	0 (0)	11 (2)	

‡ El número total de pacientes registrado para cada grupo no coincide con el número total de pacientes del estudio, ya que algunos pacientes pertenecen a más de un grupo de tratamiento.
* Valor de p ($p < 0,05$).
TNF-α (adalimumab, certolizumab, etanercept, infliximab); IL-12/23, ustekinumab; IL-23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab); IL-17 (brodalumab, secukinumab, ixekizumab); PASI, Índice de Gravedad y Superficie de la Psoriasis; IMC, Índice de Masa Corporal; DE, desviación estándar; CV, cardiovascular.

Tabla II. Tasas de incidencia de efectos adversos.

Tratamiento sistémico para la psoriasis	Número de años-persona de exposición	**Todos los efectos adversos**		**Efectos adversos graves**		**Efectos adversos mortales**	
		Número de casos	Incidencia (IC del 95%)	Número de casos	Incidencia (IC del 95%)	Número de casos	Incidencia (IC del 95%)
TNFa	792	77	97,3 (77,8 ; 121,6)	21	26,5 (17,3 ; 40,7)	0	ND
Hombres	466	52	111,6 (85,1 ; 146,5)	13	27,9 (16,2 ; 48,1)	0	ND
Mujeres	326	25	76,7 (51,8 ; 113,6)	8	24,6 (12,3 ; 49,1)	0	ND
IL-12/23i	451	40	88,7 (65 ; 120,9)	12	26,6 (15,1 ; 46,8)	0	ND
Hombres	274	33	120,4 (85,6 ; 169,4)	8	29,2 (14,6 ; 58,4)	0	ND
Mujeres	177	7	39,5 (18,8 ; 82,9)	4	22,6 (8,5 ; 60,2)	0	ND
IL-17i	428	35	81,8 (58,7 ; 113,9)	8	18,7 (9,3 ; 37,4)	0	ND
Hombres	246	19	77,3 (49,3 ; 121,2)	4	16,3 (6,1 ; 43,4)	0	ND
Mujeres	182	16	87,8 (53,8 ; 143,4)	4	22 (8,2 ; 58,5)	0	ND

IL-23i	382	37	97 (70,3 ; 133,9)	13	34,1 (19,8 ; 58,7)	0	ND
Hombres	240	21	87,4 (57 ; 134)	7	29,1 (13,9 ; 61,1)	0	ND
Mujeres	141	16	113,3 (69,4 ; 184,9)	6	42,5 (19,1 ; 94,6)	0	ND
Apremilast	212	11	51,9 (28,7 ; 93,7)	2	9,4 (2,4 ; 37,7)	0	ND
Hombres	108	7	64,9 (30,9 ; 136,1)	2	18,5 (4,6 ; 74,1)	0	ND
Mujeres	104	4	38,4 (14,4 ; 102,4)	0	0 (0 ; 0)	0	ND
ACT	295	55	186,7 (143,3 ; 243,1)	16	54,3 (33,3 ; 88,6)	2	6,8 (1,7 ; 27,1)
Hombres	160	31	193,7 (136,2 ; 275,4)	12	75 (42,6 ; 132)	2	12,5 (3,1 ; 50)
Mujeres	135	24	178,3 (119,5 ; 266,1)	4	29,7 (11,2 ; 79,2)	0	0 (0 ; 0)
CYA	26	12	457,9 (260 ; 806,2)	2	76,3 (19,1 ; 305,1)	0	ND
Hombres	20	6	301,2 (135,3 ; 670,4)	1	50,2 (7,1 ; 356,4)	0	ND
Mujeres	6	6	954,1 (428,6 ; 2123,6)	1	159 (22,4 ; 1128,8)	0	ND
MTX	280	31	110,7 (77,9 ; 157,5)	9	32,1 (16,7 ; 61,8)	0	ND
Hombres	170	18	105,6 (66,5 ; 167,6)	6	35,2 (15,8 ; 78,4)	0	ND
Mujeres	110	13	118,7 (68,9 ; 204,4)	3	27,4 (8,8 ; 84,9)	0	ND

Tasas de incidencia (por cada 1.000 personas-año). IC, intervalo de confianza.
TNF-α (adalimumab, certolizumab, etanercept, infliximab); IL-12/23i, ustekinumab; IL-23i (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab); IL-17i (brodalumab, secukinumab, ixekizumab); ACT, acitretino; CYA, ciclosporina; APR, apremilast; MTX, metotrexato.
ND, no disponible.

Tabla III. Ratios de incidencia brutos en comparación con el metotrexato

Tratamiento sistémico para la psoriasis	**Todos los efectos adversos**		**Efectos adversos graves**	
	IRR bruto (IC del 95 %)	Valor p	IRR bruto (IC del 95 %)	Valor p
TNFa	0,9 (0,6 ; 1,3)	0,5421	0,8 (0,4 ; 1,8)	0,6295
Hombres	1,1 (0,6 ; 1,8)	0,8394	0,8 (0,3 ; 2,1)	0,6379
Mujeres	0,6 (0,3 ; 1,3)	0,2019	0,9 (0,2 ; 3,4)	0,8716
IL-12/23i	0,8 (0,5 ; 1,3)	0,3527	0,8 (0,3 ; 2)	0,6672
Hombres	1,1 (0,6 ; 2)	0,6543	0,8 (0,3 ; 2,4)	0,7288
Mujeres	0,3 (0,1 ; 0,8)	0,0190	0,8 (0,2 ; 3,7)	0,8002
IL-17i	0,7 (0,5 ; 1,2)	0,2192	0,6 (0,2 ; 1,5)	0,2645
Hombres	0,7 (0,4 ; 1,4)	0,3429	0,5 (0,1 ; 1,6)	0,2320
Mujeres	0,7 (0,4 ; 1,5)	0,4198	0,8 (0,2 ; 3,6)	0,7721
IL-23i	0,9 (0,5 ; 1,4)	0,5861	1,1 (0,5 ; 2,5)	0,8932
Hombres	0,8 (0,4 ; 1,6)	0,5557	0,8 (0,3 ; 2,5)	0,7337
Mujeres	1 (0,5 ; 2)	0,9005	1,6 (0,4 ; 6,2)	0,5349
Apremilast	0,5 (0,2 ; 0,9)	0,0308	0,3 (0,1 ; 1,4)	0,1168
Hombres	0,6 (0,3 ; 1,5)	0,2744	0,5 (0,1 ; 2,6)	0,4324
Mujeres	0,3 (0,1 ; 1)	0,0485	NA	NA
ACT	1,7 (1,1 ; 2,6)	0,0201	1,7 (0,7 ; 3,8)	0,2083
Hombres	1,8 (1 ; 3,3)	0,0407	2,1 (0,8 ; 5,7)	0,1305
Mujeres	1,5 (0,8 ; 3)	0,2372	1,1 (0,2 ; 4,8)	0,9149
CYA	4,1 (2,1 ; 8,1)	0,0000	2,4 (0,5 ; 11)	0,2688
Hombres	2,9 (1,1 ; 7,2)	0,0262	1,4 (0,2 ; 11,8)	0,7425
Mujeres	8 (3,1 ; 21,1)	0,0000	5,8 (0,6 ; 55,8)	0,1277

Valor de p ($p < 0,05$).
IRR, razón de tasas de incidencia; IC, intervalo de confianza.
TNF-α (adalimumab, certolizumab, etanercept, infliximab); IL-12/23i, ustekinumab; IL-23i (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab); IL-17i (brodalumab, secukinumab, ixekizumab); ACT, acitretino; CYA, ciclosporina; APR, apremilast.
ND, no disponible.

Tabla IV: Tasas de incidencia ajustados en comparación con el metotrexato

Tratamiento sistémico para la psoriasis	**Todos los efectos adversos**		**Efectos adversos graves**	
	IRRa (IC del 95 %)	Valor p	IRRa (IC del 95 %)	Valor p
TNFa	1 (0,6 ; 1,9)	0,9001	0,7 (0,2 ; 2,4)	0,5623
IL-12/23i	0,9 (0,5 ; 1,6)	0,6890	0,4 (0,1 ; 1)	0,0542
IL-17i	0,8 (0,4 ; 1,5)	0,4643	0,6 (0,2 ; 2,1)	0,4289
IL-23i	1 (0,5 ; 1,8)	0,9435	1,2 (0,4 ; 3,4)	0,7788
Apremilast	0,3 (0,1 ; 0,6)	0,0025	0,1 (0 ; 1,4)	0,0922
ACT	2,1 (1,2 ; 3,7)	0,0144	2 (0,8 ; 5,1)	0,1685
CYA	7,5 (3,3 ; 17,3)	0,0000	5,6 (0,8 ; 37,7)	0,0753

IPTW ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), artritis psoriásica, índice de área y gravedad de la psoriasis (PASI), número de comorbilidades cardiovasculares y centro (centro clínico).
Valor de p ($p < 0,05$).
IRR, razón de tasas de incidencia; IC, intervalo de confianza.
TNF-α (adalimumab, certolizumab, etanercept, infliximab); IL-12/23i, ustekinumab; IL-23i (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab); IL-17i (brodalumab, secukinumab, ixekizumab); ACT, acitretino; CYA, ciclosporina; APR, apremilast.