

CONSENSO VENEZOLANO DE PSORIASIS

ORGANIZADO POR:



Prefacio

Este consenso que presentamos es el resultado del esfuerzo conjunto de dos Juntas Directivas sucesivas de nuestra Sociedad. La primera: Activando y convocando a los dermatólogos con experiencia en el manejo de la Psoriasis en Venezuela (Grupo de trabajo de Psoriasis de la SVDMQE), coordinando y haciendo efectivas las reuniones de trabajo requeridas para organizar, distribuir, analizar y recopilar la información obtenida con el apoyo desinteresado de la industria farmacéutica. La segunda, manteniendo el apoyo y seguimiento continuo a la fase de recopilación, redacción, edición y publicación de tan importante esfuerzo de carácter nacional. El objetivo de esta publicación es aportar al especialista y al médico en formación las estrategias terapéuticas específicas con recomendaciones prácticas para el manejo de la Psoriasis en Placa del Adulto.

Con este fin, se establecieron unas preguntas de investigación que fueron respondidas por los participantes después de hacer un análisis de la bibliografía nacional e internacional disponible según sus niveles de evidencia y grados de recomendación, utilizando el Método de Delphi y la conferencia de consenso, a través de una escala de puntuación determinada caracterizada por el anonimato e las respuestas individuales.

Nos sentimos muy complacido del logro cristalizado de dicho consenso y desde la SVDMQE nuestro agradecimiento tanto a nuestros miembros participantes por su trabajo, al Dr. Wayne Gulliver y el Dr. Julio Castro, quienes como asesores externos con su valorable experticia, nos orientaron durante las reuniones como a los laboratorios Abbot, Pfizer y Novartis por su vital apoyo en la realización del mismo.

María Esther Chirinos R.
(Presidente Junta Directiva SVDMQE 2014-2016)
Nahir H. Loyo Zambrano
(Presidente Junta Directiva SVDMQE 2012-2014)

AUTORES:

Erika Páez. Médico Dermatólogo. Jefe de la Unidad de Psoriasis del Hospital Vargas. Miembro fundador de la Sociedad Latinoamericana de la Psoriasis. Especialista del Centro de Fototerapia CENFOCA.

Aular M., Luz Marina. Médico Dermatólogo. Profesora Facultad de Odontología, Universidad de Carabobo. Clínica El Viñedo, Valencia, Estado Carabobo.

Cabello, Ismery. Médico Dermatólogo. Hospital Universitario "Ruiz y Páez". Ciudad Bolívar. Edo Bolívar.

Crespo, Lucibel. Médico Dermatólogo Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Hospital Vargas de Caracas

Chassaigne, Juan. Profesor Titular de Farmacología de Pregrado y Postgrados, Decanato Ciencias de la Salud, Universidad Francisco De Miranda (UNEFM), Coro, Estado Falcón.

Chirinos, María Esther. Médico Dermatóloga. Doctora en Ciencias Médicas. Profesora Asociada del Post-grado de Medicina Interna de la UNEFM. Miembro Fundador de la Sociedad Latinoamericana de Psoriasis. Presidente de la Sociedad Venezolana de Dermatología Médica, Quirúrgica y Estética.

Durán, Yarima. Médico Dermatólogo. Hospital Oncológico Luis Razetti. Hospital Domingo Luciani. Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Hospital Vargas de Caracas. Unidad Nacional de Dermatología y Alergia. Centro Ambulatorio "Dr. Carlos Diez del Ciervo" IVSS- Chacao.

Giansante, Elda. Médico Dermatólogo, Profesor de la Cátedra-Servicio de Dermatología. Universidad Central de Venezuela. Coordinadora de la Consulta de Colagenopatías.

Loyo, Nahir. Médico Dermatólogo, Instituto Venezolano de los Seguros Sociales. Clínica Caurimare. Caracas.

Molina, Tulio. Médico Dermatólogo. Hospital Universitario de Coro "Dr. Alfredo Van Grieken". Clínica San Bosco. Coro Edo. Falcón.

Orta, Lucila. Médico Dermatólogo. Consulta privada Maracay Edo. Aragua.

Rodríguez María A. Médico Dermatólogo e Internista. Dermatólogo de la consulta de Psoriasis, Unidad Nacional de Dermatología y Alergia. Centro Ambulatorio "Dr. Carlos Diez del Ciervo" IVSS.

Rothe, Julia. Médico Dermatólogo. Miembro del CILAD y miembro fundador de SOLAPSO. Dermatólogo de la Sociedad Anticancerosa del estado Lara.

Smitter de Sanabria, Annabella. Médico Dermatólogo. Servicio de Dermatología Hospital "Antonio Patricio Alcalá" Cumaná Edo. Sucre.

ESPECIALISTAS ASISTENTES A REUNIÓN DE CONSENSO:

Angulo, Ana G. Médico Dermatólogo. Consulta de Micología, Unidad Nacional de Dermatología y Alergia. Centro Ambulatorio “Dr. Carlos Diez del Ciervo” IVSS-Chacao.

Araujo, María H. Médico Dermatólogo. Policlínica Barquisimeto. Hospital “Dr. Antonio María Pineda”. Barquisimeto Estado Lara.

Aular, Luz M. Médico Dermatólogo. Profesora Facultad de Odontología, Universidad de Carabobo. Clínica El Viñedo, Valencia, Estado Carabobo

Cabello, Ismery. Médico Dermatólogo. Hospital Universitario “Ruiz y Páez”. Ciudad Bolívar. Edo Bolívar.

Crespo, Lucibel. Médico Dermatólogo Instituto de Biomedicina “Dr. Jacinto Convit”. Hospital Vargas de Caracas.

Chassaigne, Juan. Profesor Titular de Farmacología de Pregrado y Postgrados, Decanato Ciencias de la Salud, Universidad Francisco De Miranda (UNEFM), Coro, Estado Falcón.

Chirinos, María Esther. Médico Dermatóloga. Doctora en Ciencias Médicas. Profesora Asociada del Post-grado de Medicina Interna de la UNEFM. Presidente de la Sociedad Venezolana de Dermatología Médica, Quirúrgica y Estética.

García, Eunice. Médico Dermatólogo. Barcelona Edo. Amzoategui.

Giansante, Elda. Médico Dermatólogo, Profesor de la Cátedra-Servicio de Dermatología. Universidad Central de Venezuela. Coordinadora de la Consulta de Colagenopatías.

Lander, Alfredo. Médico Dermatólogo. Ex-Presidente de la SVDCD. Profesor de la Escuela de Medicina del Núcleo Anzoátegui UDO. Jefe de Servicio del Hospital Universitario Luis Razetti de Barcelona.

Mago, Denisse. Médico Dermatólogo. Centro Bienestar Activo. Clínica Vista Alegre. Caracas

Mariño, Alba. Médico Dermatólogo. Consulta Privada Valencia – Edo Carabobo

Medina, Alba. Dermatólogo. Adjunto del postgrado de dermatología del Hospital Militar, Caracas

Oliver, Margarita. Dermatólogo y Dermatopatologo. Jefe de Servicio. Instituto de Biomedicina “Dr. Jacinto Convit”, Hospital Vargas de Caracas.

Orta, Lucila. Dermatólogo. Consulta privada Maracay Edo. Aragua

Páez, Erika. Médico Dermatólogo. Jefe de la Unidad de Psoriasis del Hospital Vargas. Miembro fundador de la Sociedad Latinoamericana de la Psoriasis. Especialista del Centro de Fototerapia CENFOCA

Panzarelli, Amalia. Médico Dermatólogo. Ex Editor en jefe de la revista Dermatología Venezolana. Clínica Vista Alegre, Caracas.

Roche, Marie Noelle. Médico Dermatólogo. Especialista del Centro de Fototerapia CENFOCA.

Rodríguez, María A. Médico Dermatólogo e Internista. Dermatólogo de la consulta de Psoriasis, Unidad Nacional de Dermatología y Alergia. Centro Ambulatorio “Dr. Carlos Diez del Ciervo” IVSS.

Rothe, Julia. Médico Dermatólogo. Miembro del CILAD y miembro fundador de SOLAPSO. Dermatólogo de la Sociedad Anticancerosa del estado Lara.

Roye, Rosanelly. Médico Dermatólogo. Coordinador del Postgrado de Dermatología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”, Caracas.

Smitter de Sanabria, Annabella. Médico Dermatólogo. Servicio de Dermatología Hospital “Antonio Patricio Alcalá” Cumaná Edo. Sucre.

Vera, Jorge. Médico Dermatólogo e Interna. Vicepresidente de la SVDMQE. Centro Dermatológico “Jorge Vera”

Zapata, Gisela. Médico Dermatólogo. Instituto de Biomedicina “Dr. Jacinto Convit”. Especialista del centro de Fototerapia CENFOCA.

AGRADECIMIENTO

Nuestro agradecimiento a AbbVie Pharmaceuticals, por el apoyo irrestricto en cuanto a la logística, programación y edición de este consenso. Así como al Dr. Wayne Gulliver y el Dr. Julio Castro, quienes como asesores externos con su invaluable experticia nos orientaron durante las reuniones, y nos ayudaron a vencer las dificultades que se presentaron durante la elaboración de este proyecto.

FINANCIAMIENTO

El financiamiento de esta reunión de expertos y el apoyo para la Redacción Médica fueron proporcionados por AbbVie. No hubo financiamiento para la autoría. AbbVie tuvo la oportunidad de revisar la publicación y formular observaciones a la consideración del autor y colaboradores. Sin embargo, el autor asume plena responsabilidad por el contenido final y las recomendaciones incluidas en esta publicación. El autor y colaboradores desean agradecer a LARS Editores C.A, por la redacción médica y el apoyo editorial.

ÍNDICE

Introducción	1
Consenso	2
Método de consenso	2
Definición de severidad de psoriasis en placa	3
Pregunta 1.- ¿Cuáles son los aspectos a considerar en el paciente con psoriasis en placa para decidir tratamiento?	4
Pregunta 2.- ¿Es la terapia tópica de primera elección en psoriasis en placa leve?	4
Pregunta 3.- ¿Cuál es el manejo óptimo de los corticoesteroides tópicos en psoriasis?	5
Pregunta 4.- ¿Cuál es el perfil de seguridad del tratamiento con corticoesteroides tópicos a largo plazo?	6
Pregunta 5.- ¿Cuál es el uso óptimo de los derivados de la vitamina D y su combinación?	6
Pregunta 6.- ¿Existen otras posibilidades de tratamiento tópico o combinaciones?	7
Pregunta 7.- ¿Cuál es el nivel de adherencia de los tratamientos tópicos en psoriasis?	7
Pregunta 8.- ¿Hasta cuándo usar terapia tópica en pacientes con psoriasis leve o cuándo usar terapia sistémica a pesar de ser leve?	8
Pregunta 9.- ¿Cuál es la utilidad de la fototerapia en la psoriasis en placa del adulto leve, moderada o severa?	8
Pregunta 10.- ¿Cuáles son los riesgos de la terapia con PUVA y UVB de banda estrecha? y, ¿Es posible definir un número máximo de sesiones de fototerapia que no deben superarse en la vida, según el fototipo?	9
Pregunta 11.- ¿Puede ser útil la exposición solar en Venezuela (climatoterapia)?	9
Pregunta 12.- ¿Cuánto tiempo debemos esperar para ver una respuesta clínica con acitretina? ¿Cómo monitorear al paciente respondedor a acitretina?	9
Pregunta 13.- ¿Cuánto tiempo debemos esperar para ver una respuesta clínica con ciclosporina? ¿Cuál es el período máximo durante el cual debemos indicarla al paciente respondedor y cómo debemos monitorearlo?	11
Pregunta 14.- ¿Cuánto tiempo debemos esperar para ver una respuesta clínica con metotrexato?	12
Pregunta 15.- ¿Cómo monitorear al paciente respondedor a metotrexato?	13
Pregunta 16.- ¿Se puede aumentar la dosis si un paciente no responde al metotrexato en un período de 12 a 16 semanas?	14
Pregunta 17.- ¿Puede la terapia sistémica convencional, como monoterapia, interrumpirse en casos de respuesta clínica?	14
Pregunta 18.- ¿Cómo debe realizarse la transición a un agente biológico en los casos de falta de respuesta a los tratamientos sistémicos convencionales?	15
Pregunta 19.- ¿Cuándo indicar un producto biológico?	15
Pregunta 20.- ¿Cuál es el monitoreo de seguridad óptimo para los pacientes que reciben terapia biológica?	15
Pregunta 21. ¿Cuánto tiempo debemos esperar para ver una respuesta clínica con biológicos?	18
Pregunta 22.- ¿Puede interrumpirse la terapia biológica en caso de respuesta o remisión sostenida?	18
Pregunta 23.- ¿Se puede observar igual eficacia de la terapia biológica después de su interrupción y reinicio, utilizando el mismo tratamiento?	19
Pregunta 24.- ¿En pacientes no respondedores a la terapia biológica se podría aumentar la dosis o reducir los intervalos de tratamiento antes de cambiar la terapia?	19
Pregunta 25.- ¿En el caso de respuesta inadecuada a la terapia biológica, es eficaz y seguro combinar la terapia biológica con la terapia sistémica convencional?	19
Pregunta 26.- ¿Cuándo se debe hacer la transición de una terapia biológica a otra?	20
Pregunta 27.- ¿Cuál es el monitoreo de seguridad óptimo para los pacientes que reciben terapia biológica o terapia biológica combinada con un agente sistémico convencional?	21
Referencias bibliográficas	22

INTRODUCCIÓN:

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, crónica, recidivante de la piel, mucosas, anexas cutáneas y articulaciones, inmunomediada, genéticamente predeterminada y altamente influenciada por factores endógenos y exógenos. Se asocia con un deterioro sustancial a nivel psicosocial y un impacto negativo significativo en la calidad de vida del paciente. A nivel mundial tiene una prevalencia entre 1-4%, se presenta igual en ambos sexos y puede ocurrir a cualquier edad, aunque es poco común en los niños y ancianos. La mayoría de los casos ocurren antes de los 35 años de edad⁽¹⁾.

Se describen varios fenotipos en la psoriasis: psoriasis en placa, psoriasis en gota, psoriasis invertida, psoriasis pustulosa, eritrodermia psoriática (con un compromiso del 100% de la piel y del estado general) y artropatía psoriática. De acuerdo a su localización se describe psoriasis limitada a ciertas áreas como cara, cuero cabelludo, palmas, plantas y uñas. Todas estas formas de psoriasis pueden producir limitaciones funcionales, gran impacto psicológico, social y laboral.

Ochenta por ciento de los pacientes presenta psoriasis en placa, que es la forma más común. Se caracteriza por parches o placas eritematosas y descamativas bien delimitadas y con distribución habitualmente simétrica, y puede afectar piel, semimucosas, cuero cabelludo y uñas. Puede generar síntomas subjetivos de prurito, ardor, dolor y sangrado leve, generalmente secundario al rascado. Generalmente, entre un 75 y un 80% de los pacientes tiene psoriasis en placa leve o moderada, mientras que del 20 al 25% presenta una psoriasis severa. Frecuentemente, se acompaña de otras morbilidades que pueden afectar aún más la calidad de vida y la sobrevida de los pacientes.

Desde el punto de vista genético, la psoriasis es una enfermedad poligénica y multifactorial condicionada por la edad de inicio y sus manifestaciones clínicas. Han sido identificados en el genoma humano los genes PSORS en 15 diferentes cromosomas relacionados con la enfermedad. El más frecuente es el PSORS-1, situado en el cromosoma 6p21 ligado fuertemente al HLA Cw*0602.

Se diferencian dos formas clínicas, de acuerdo con el inicio de la enfermedad:

- Psoriasis tipo I: comienzo antes de los 40 años, incidencia familiar frecuente y fuerte asociación con antígenos de histocompatibilidad HLA Cw*0602
- Psoriasis tipo II: comienzo posterior a los 40 años, casos aislados o menor prevalencia familiar y menor correlación con antígenos de histocompatibilidad⁽²⁾.

Glosario de abreviaturas:

BSA: Body Surface Area: Área de superficie corporal

DLQI: Índice de calidad de vida en dermatología.

PASI: Psoriasis Area Severity Index: Índice de área y severidad de la psoriasis.

PUVA: Psoraleno + radiaciones ultravioleta A.

UVA: Radiaciones ultravioleta A.

UVB: Radiaciones ultravioleta B.

CONSENSO

TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS EN PLACA DEL ADULTO

El objetivo del consenso es elaborar recomendaciones prácticas para el uso de tratamientos para la psoriasis en placa del adulto, con base en la revisión sistemática de la literatura y la opinión de un grupo de dermatólogos expertos con gran interés en el cuidado de la psoriasis, así como presentar propuestas a los servicios de dermatología e instituciones encargadas de programas de salud. La importancia de definir la terapia en psoriasis de acuerdo a la severidad tiene una serie de implicaciones clínicas relacionadas a conceptos terapéuticos y de farmacoeconomía.

La metodología que se utilizó para la elaboración de este consenso fue la siguiente:

NIVELES DE EVIDENCIA PARA LAS PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Artículos seleccionados para el análisis fueron revisados y evaluados según los Niveles de evidencia de Oxford (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2011).

Posteriormente, el grado de cada recomendación se evaluó de acuerdo a los niveles de evidencia.

MÉTODO DE CONSENSO

Se utilizarán dos métodos de consenso formales: la técnica Delphi y una conferencia de consenso.

a) La técnica Delphi puede ser caracterizada como un método para estructurar un proceso de comunicación grupal, que facilita la capacidad para hacer frente a un problema complejo. Para llevar a cabo esta comunicación estructurada debería haber: una cierta regeneración de la información y el conocimiento de las contribuciones individuales; evaluación de juicio o la opinión del grupo; oportunidades para los individuos de revisar puntos de vista; un grado cierto de anonimato para las respuestas individuales y la repetición. La ventaja del procedimiento de Delphi es la metodología formalizada y reconocida, que proporciona un proceso de comunicación grupal estructurado, en el cual el número de participantes es manejable, y los resultados y pasos a seguir son llevados por el grupo⁽³⁾.

b) Para la conferencia de consenso se utilizó una escala de puntuación del 1 al 9, que va de fuertemente en desacuerdo a fuertemente de acuerdo. Se define consenso al obtener un valor $\geq 75\%$ entre las puntuaciones del 7 al 9.

DEFINICIÓN DE SEVERIDAD DE PSORIASIS EN PLACA

Tomando en consideración directrices internacionales la severidad de la psoriasis se define en dos categorías principales:

- 1) leve
- 2) moderada a severa⁽³⁾.

1. DEFINICIÓN DE PSORIASIS LEVE

- 1) $BSA \leq 10$.
- $PASI \leq 10$.
- $DLQI \leq 10$.

2) Se considera que $BSA \leq 10$ y $PASI \leq 10$ indican una enfermedad leve, pero $DLQI \geq 10$ indica impacto significativo en la calidad de vida del paciente y entonces la condición se puede considerar de moderada a severa⁽³⁾.

En la falla del efecto tópico en psoriasis leve con gran impacto en la calidad de vida se deben considerar estas manifestaciones: • localización de áreas visibles, • localización de principales partes en el cuero cabelludo, • localización en los órganos genitales, • localización de las palmas y/o plantas, • daño severo en las uñas⁽³⁾.

2. DEFINICIÓN DE PSORIASIS MODERADA A SEVERA

- a) BSA >10
- PASI >10
- DLQI >10 (1).

DEFINICIÓN DE PSORIASIS ESTABLE, INESTABLE O PROGRESIVA

ENFERMEDAD ESTABLE: sin modificación del estado de la enfermedad en un período de 1 año.

ENFERMEDAD INESTABLE: modificación progresiva de la extensión y/o cambio en la morfología (fenotipo) de la psoriasis (4).

RECIDIVA RÁPIDA: se define como la aparición de más del 50% de lesiones psoriáticas con relación al inicio del tratamiento en un periodo no mayor de 3 meses (5).

DEFINICIÓN DE FASE DE INDUCCIÓN Y DE MANTENIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS EN PLACA DEL ADULTO

Para la terapia de la psoriasis en placa del adulto se definieron dos fases (3):

- 1) FASE DE INDUCCIÓN: corresponde al período de respuesta cuando se inicia un fármaco, considerado de 1 mes para tratamiento tópico, y de 12 a 24 semanas para tratamiento sistémico.
- 2) FASE DE MANTENIMIENTO: considerada para todos los medicamentos como el período después de la fase de inducción, su éxito terapéutico puede evaluarse en intervalos de 2 ó 3 meses.

DEFINICIÓN DE RESPUESTA A TRATAMIENTO EN PSORIASIS EN PLACA DEL ADULTO ACORDE A PROTOCOLOS INTERNACIONALES

Aunque hay revisiones sistemáticas del tratamiento tópico, los datos son limitados sobre las estrategias de tratamiento en relación a dosificación y mantenimiento, y por tanto existe dificultad en la definición de respuesta al tratamiento tópico. En relación a la fototerapia solo en unos pocos trabajos aparecen reflejados parámetros de eficacia tales como el índice PASI o el BSA que permitan su comparación (6). La definición de respuesta en tratamiento sistémico ha sido aplicada en función de los protocolos realizados en tratamientos con fármacos biológicos(3,7).

RESPUESTA TERAPÉUTICA EN FASE DE INDUCCIÓN

- Si la reducción del PASI es mayor o igual al 75% ($\geq 75\%$) al final de la fase de inducción puede continuarse el tratamiento sistémico.
- Si la reducción del PASI es menor al 50% ($< 50\%$) al final de la fase de inducción el tratamiento debe ser modificado(3).
- Si la respuesta terapéutica oscila entre un PASI mayor o igual al 50% ($\geq 50\%$) y un PASI menor al 75% ($< 75\%$), el tratamiento debe ser modificado si el DLQI es mayor a 5 (> 5), pero se puede continuar si el DLQI es menor o igual a 5 (≤ 5).

RESPUESTA TERAPÉUTICA DURANTE LA FASE DE MANTENIMIENTO

- Si la reducción del PASI es mayor o igual al 75% (≥ 75) durante la fase de mantenimiento puede continuarse el tratamiento.
- Si la reducción del PASI es menor al 50% ($< 50\%$) durante la fase de mantenimiento el tratamiento debe ser modificado.
- Si la respuesta terapéutica es mayor o igual al 50%(PASI $\geq 50\%$) pero menor al 75% (PASI $< 75\%$) durante la fase de mantenimiento, debe ser modificado si el DLQI es mayor a 5(> 5), pero se puede continuar si el DLQI es menor o igual a 5 (≤ 5) (3).

DEFINICIÓN DE RESPONDEDOR

Pacientes que logran reducción de la psoriasis en 75% en la media del PASI (PASI 75).

DEFINICIÓN DE NO RESPONDEDOR PRIMARIO

Pacientes que no alcanzan reducción de la psoriasis en 50% del PASI (< PASI 50) luego de la fase de inducción.

DEFINICIÓN DE NO RESPONDEDOR SECUNDARIO

Pérdida de al menos 50% de mejoría del PASI con relación a la mejora inicial.

CONSENSO DE PSORIASIS EN PLACA DEL ADULTO:

Pregunta 1.- ¿CUÁLES SON LOS ASPECTOS A CONSIDERAR EN EL PACIENTE CON PSORIASIS EN PLACA PARA DECIDIR TRATAMIENTO?

La selección cuidadosa de las opciones de medicamentos debe tener en cuenta:

- Edad.
- Sexo.
- Localización.
- Extensión.
- Gravedad de las lesiones: eritema, infiltración y descamación.
- Severidad definida.
- Evolución de la psoriasis en el tiempo (estable o progresiva).
- Presencia de artritis psoriática.
- Comorbilidades.
- Impacto físico, psicológico, social.
- Costos.
- Preferencias del paciente.
- Disponibilidad de la medicación.

100% de consenso en la primera votación; puntuación media 9.

Pregunta 2.- ¿ES LA TERAPIA TÓPICA DE PRIMERA ELECCIÓN EN PSORIASIS EN PLACA LEVE?

1) Un gran número de ensayos indica que la mayoría de los tratamientos tópicos alivian los síntomas de la psoriasis y pueden ser considerados tratamiento de primera línea, ya sea como monoterapia, o combinados^(8,10) (Nivel de evidencia 5, Grado D). Esto ha sido evaluado para esteroides y derivados de la vitamina D; la evidencia de un gran número de otros agentes es inadecuada y a menudo limitada a ensayos pequeños individuales.

2) Para la mayoría de los pacientes con enfermedad leve los tratamientos tópicos son seguros, eficaces y convenientes, si se cumplen las recomendaciones^(8,10) (Nivel de evidencia 5, Grado D).

3) Se debe hacer descarte de artritis psoriática en pacientes con psoriasis leve. El paciente con psoriasis limitada pero con signos o sospecha de artritis psoriática debe ser estudiado por el reumatólogo y manejado conjuntamente con el dermatólogo.

100% de consenso en la primera votación; puntuación media 9.

Pregunta 3.- ¿CUÁL ES EL MANEJO ÓPTIMO DE LOS CORTICOESTEROIDES TÓPICOS EN PSORIASIS?

CLASIFICACIÓN DE LOS ESTEROIDES DE USO TÓPICO SEGÚN SU POTENCIA

Potencia	Clase	Corticosteroide tópico	Formulación
Ultra elevada	I	Propionato de clobetasol	Crema al 0,05%
		Diacetato de diflorasona	Pomada al 0,05%
Elevada	II	Amcinonida	Pomada al 0,1%
		Dipropionato de betametasona	Pomada al 0,05%
		Desoximetasona	Crema o pomada al 5%
	III	Flucinonida	Crema, pomada o gel al 0,05%
		Halcinonida	Crema al 0,1%
		Dipropionato de betametasona	Crema 0,05%
		Valerato de betametasona	Pomada al 0,1%
		Diacetato de diflorasona	Crema al 0,05%
		Acetónido de triamcinolona	Pomada al 0,1%
		Moderada	IV
Acetónido de fluocinolona	Pomada al 0,025%		
Fludroxicortida	Pomada al 0,05%		
Valerato de hidrocortisona	Pomada 0,2%		
Acetónido de triamcinolona	Crema 0,1%		
V	Dipropionato de betametasona		Loción 0,02%
	Valerato de betametasona		Crema al 0,1%
	Acetónido de fluocinolona		Crema al 0,025%
	Fludroxicortida		Crema 0,05%
	Butirato de hidrocortisona		Crema al 0,1%
	Valerato de hidrocortisona		Crema al 0,2%
	Acetónido de triamcinolona		Loción al 0,1%
	Escasa		VI
Desonida		Crema al 0,05%	
Acetónido de fluocinolona		Solución al 0,01%	

Fuente: Organización Mundial de la Salud, disponible en:
<http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2920s/32.html#Jh2920s.32.1>

1) Los esteroides de alta potencia pueden ser usados como monoterapia en psoriasis leve (excepto cara y pliegues) (Nivel de evidencia 4, Grado D).

2) Tratamiento de inducción: se recomienda la aplicación de un esteroide tópico potente una vez al día, durante 4 semanas, con una dosis máxima semanal de 30 g⁽⁸⁾ (Nivel de evidencia 2, Grado D). El objetivo es lograr una mejoría del 75% a la 4ta semana⁽⁸⁾.

La combinación de corticosteroide tópico potente con calcipotriol logra rápida mejoría de la psoriasis en placas localizadas⁽¹¹⁾ (Nivel de evidencia 1, Grado A).

3) Solo se recomienda bajo oclusión en fase de inducción para psoriasis de placas gruesas y psoriasis palmoplantar⁽¹¹⁾ (Nivel de evidencia 3, Grado D).

4) Mantenimiento: los esteroides tópicos muy potentes no se recomiendan para uso regular durante períodos prolongados⁽¹²⁾. (Nivel de evidencia 5, Grado D). Se recomienda el uso intermitente o secuencial de un corticoesteroide tópico potente o combinado con calcipotriol^(13,14) (Nivel de evidencia 1, Grado A).

5) El control dermatológico debe llevarse a cabo después de 6-12 semanas bajo recomendaciones⁽⁸⁾ (Nivel de evidencia 5, Grado D).

6) Los esteroides de baja y mediana potencia están indicados por períodos no mayores a 2 semanas en psoriasis de la cara y pliegues cutáneos⁽⁸⁾ (Nivel de evidencia 2, Grado B).

90% de consenso en la primera votación; puntuación media 8,3.

Pregunta 4.- ¿CUÁL ES EL PERFIL DE SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON CORTICOSTEROIDES TÓPICOS A LARGO PLAZO?

1) Se ha descrito rebote de psoriasis, incluso con patrón pustuloso tras la interrupción del esteroide tópico y sistémico; su frecuencia y gravedad no han sido estudiadas⁽¹⁵⁾ (Nivel de evidencia 5, Grado D).

2) La pérdida progresiva de la eficacia con el uso continuo de corticosteroides ha sido denominada taquifilaxia. En la actualidad es percibida la pobre adherencia, en lugar de la regulación de la función del receptor, como la principal causa de esta pérdida (Nivel de evidencia 5, Grado D)⁽¹⁶⁾. Por eso para evitar la taquifilaxia se debe hacer énfasis en la adherencia.

3) El riesgo de infección de la piel durante el tratamiento con esteroides tópicos es muy bajo⁽⁷⁾ (Nivel de evidencia 5, Grado D). Cuando se utiliza de acuerdo con las recomendaciones, no hay riesgo de atrofia de la piel^(17,18) (Nivel de evidencia 1, Grado A). Otras manifestaciones cutáneas descritas son telangiectasias, estrías, acné, hipopigmentación.

4) El riesgo de absorción sistémica significativa, y supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal es muy bajo si se cumplen las recomendaciones^(13,18,19) (Nivel de evidencia 1, Grado A).

90% de consenso en la primera votación; puntuación media 7,95.

Pregunta 5.- ¿CUÁL ES EL USO ÓPTIMO DE LOS DERIVADOS DE LA VITAMINA D Y SU COMBINACIÓN?

1) La mayoría de los estudios disponibles con derivados de vitamina D son realizados en calcipotriol 50 µg/g, como monoterapia en psoriasis en placa en un área de superficie corporal no mayor del 30%. Aplicado una o dos veces al día por un período de 4 a 8 semanas (dosis máxima 100g por semana) logra aclaramiento de las lesiones en 30 a 50% de los pacientes. Como monoterapia no se recomienda para inducción, pero sí para mantenimiento en forma intermitente por un período no mayor a 1 año⁽⁹⁾.

2) La eficacia de la combinación entre un derivado de vitamina D y un esteroide tópico es más alta que la de un derivado de la vitamina D sola, con una tasa de éxito del 50%^(11,20) (Nivel de evidencia 1, Grado A). Se debe aplicar una vez al día durante 4 semanas⁽²¹⁻²³⁾ (Nivel de evidencia 1, Grado A).

3) Tratamiento de inducción: se recomienda la combinación de un derivado de la vitamina D y un esteroide tópico en la psoriasis en placa que afecta a un área de superficie corporal de menos del 10%, ya que aumenta la eficacia y disminuye la irritación⁽²⁴⁻²⁶⁾ (Nivel de evidencia 1, Grado A). Se debe utilizar con moderación sobre áreas más extensas. La dosis máxima recomendada para un área de superficie corporal afectada del 10% es menor o iguala 120 g/mes⁽⁸⁾ (Nivel de evidencia 5, Grado D) (30 g por tubo / Venezuela).

4) Mantenimiento: se puede aplicar solo el derivado de vitamina D, si no irrita, dos veces al día, cinco días a la semana, en una superficie menor o igual al 10% como tratamiento a largo plazo^(8, 27, 28) (Nivel de evidencia 1, Grado A). En este caso la combinación de un derivado de la vitamina D y un esteroide tópico se puede aplicar dos veces por semana en el sitio de las lesiones^(8, 27, 28) (Nivel de evidencia 1, Grado A).

5) No recomendable en pacientes con trastornos en el metabolismo del calcio y enfermedad hepática o renal grave. Considerar los efectos de irritación de la piel (enrojecimiento, picazón, ardor). Evitar el uso concomitante de fármacos que elevan los niveles de calcio (por ejemplo, diuréticos tiazídicos), o el uso de ácido salicílico tópico por inactivación^(9,10,29-31) (Nivel de evidencia 5, Grado D).

100% de consenso en la primera votación; puntuación media 8,40.

Pregunta 6.- ¿EXISTEN OTRAS POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO TÓPICO O COMBINACIONES?

1) ÁCIDO SALICÍLICO: el ácido salicílico, a una concentración de 5%, se puede proponer como tratamiento complementario para las lesiones de espesor, en psoriasis leve o en tratamiento combinado con corticosteroides^(32, 33) (Nivel de evidencia 5, Grado D).

2) ALQUITRÁN: solo o combinado con esteroides o fototerapia. Puede ser considerado en casos individuales, tomando en cuenta la preferencia del paciente y disponibilidad de otras opciones para no respondedores⁽³³⁾ (Nivel de evidencia 5, Grado D).

3) DITRANOL: la monoterapia se recomienda en pacientes con pocas placas grandes y gruesas de psoriasis, debido a su acción irritativa en piel perilesional, y combinado en el tratamiento de pacientes hospitalizados con psoriasis en placas de leve a moderada, usando método de terapia de contacto corto^(35, 36) (Nivel de evidencia 5, Grado D). No está disponible en Venezuela.

4) INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA (TACROLIMUS Y PIMECROLIMUS): no están aprobados para psoriasis, y su uso está contemplado en ciertas zonas donde los esteroides están limitados, como cara, pliegues, región ano genital. Aplicación: 1 ó 2 veces al día por un período no mayor a 4 semanas⁽³⁷⁻³⁹⁾ (Nivel de evidencia 5, Grado D).

6) TAZAROTENO: puede ser considerado como tratamiento en psoriasis localizada, utilizado con moderación en asociación con los esteroides tópicos para placas resistentes⁽⁴¹⁻⁴³⁾ (Nivel de evidencia 1, Grado A). No está disponible en Venezuela.

5) EMOLIENTES: se usan para reducir la descamación en las placas psoriáticas y ayudar con otros síntomas, como prurito⁽⁴⁴⁾. (Nivel de evidencia 5, Grado D).

90% de consenso en la primera votación; puntuación media 8,29.

Pregunta 7.- ¿CUÁL ES EL NIVEL DE ADHERENCIA DE LOS TRATAMIENTOS TÓPICOS EN PSORIASIS?

1) El cumplimiento del tratamiento a corto plazo es insuficiente, con solo 50% aproximadamente de aplicaciones eficaces recomendadas^(8,45) (Nivel de evidencia 4, Grado C).

2) Medidas para mejorar adherencia al tratamiento⁽⁸⁾ (Nivel de evidencia 4, Grado D):

- a) Informar al paciente y hacerlo participe de la elección del tratamiento. Considerar su estilo de vida.
- b) Limitar el número de productos y tratamientos por día, éste debe mantenerse en el mínimo.
- c) Limitar el uso de agentes tópicos para una superficie de 10% o menos.
- d) Limitar la cantidad de tratamiento tópico: se recomienda la “Unidad del Dedo”⁽⁴⁶⁾, medida equivalente a la yema del dedo (500 mg), como referencia; esta cantidad es suficiente para cubrir la superficie de una mano.

e) Tener en cuenta el tipo y la localización de las lesiones.

f) Explicar al paciente las distintas fases de los tratamientos tópicos: inducción y mantenimiento; así como el uso de esquemas de rotación, combinación o uso secuencial de los productos tópicos, con base en su eficacia y efectos adversos.

90% de consenso en la primera votación; puntuación media 8,20.

Pregunta 8.- ¿HASTA CUÁNDO USAR TERAPIA TÓPICA EN PACIENTES CON PSORIASIS LEVE O CUÁNDO USAR TERAPIA SISTÉMICA A PESAR DE SER LEVE?

1) Aunque no hay estudios que abordan el uso a corto plazo de los agentes sistémicos, para los pacientes con enfermedad leve o localizada, es posible que, bajo ciertas circunstancias, sea considerado por un período limitado, hasta lograr el control rápido de la enfermedad⁽¹³⁾, un tratamiento sistémico tradicional^(47,48) (Nivel de evidencia 5, Grado D).

2) Puede ser considerado en pacientes con⁽⁸⁾ (Nivel de evidencia 5, Grado D):

a) Psoriasis leve y placas recalcitrantes a tratamiento tópico.

b) Psoriasis leve con localizaciones visibles, asociadas a deterioro funcional significativo y/o altos niveles de estrés.

c) Psoriasis inestable o recaídas rápidas después del tratamiento tópico.

d) Psoriasis leve con calidad de vida afectada y/o eventos personales importantes.

95% de consenso en la primera votación; puntuación media 8,36.

Pregunta 9.- ¿CUÁL ES LA UTILIDAD DE LA FOTOTERAPIA EN LA PSORIASIS EN PLACA DEL ADULTO LEVE, MODERADA O SEVERA?

1) La PUVA es superior en eficacia en comparación con la UVB de banda estrecha, pero la UVB de banda estrecha se recomienda de primera elección en la psoriasis en placa moderada a severa, por mayor factibilidad y menos efectos adversos^(49,50) (Nivel de evidencia 1, Grado A). La PUVA oral es considerada en pacientes con psoriasis en placa severa de placa gruesa o que no responden a otro tratamiento sistémico. PUVA oral o tópica puede ser recomendada para el tratamiento de psoriasis en placa palmoplantar⁽⁵¹⁾.

2) UVB BANDA ESTRECHA puede ser considerada como tratamiento de inducción en psoriasis moderada a severa^(8, 52) (Nivel de evidencia 5, Grado D). El régimen de tratamiento óptimo es de 2-3 sesiones por semana⁽⁵³⁾ (Nivel de evidencia 1, Grado A).

El inicio de respuesta ocurre a las 2 ó 3 semanas (8-10 sesiones) y se obtiene un PASI 75 en el 40-80% de los pacientes a las 6 u 8 semanas (16-24 sesiones)⁽⁶⁾. El aclaramiento total de las lesiones se evidencia después de 20 y 30 sesiones de tratamiento (Nivel de evidencia 1, Grado A). La ausencia de mejoría después de 30 sesiones es considerada como un fracaso del tratamiento⁽⁵³⁾ (Nivel de evidencia 5, Grado D).

La suspensión del tratamiento genera recaída en 30 a 60% de los pacientes, en un período de 12 semanas, y en 10 a 25%, en un período de 6 meses. La terapia de mantenimiento no está indicada de forma rutinaria⁽⁵²⁾.

3) EXCIMER LASER: puede ser indicado en psoriasis leve, específicamente placas psoriáticas individuales, resistentes a tratamiento. Efectos adversos locales: eritema, lesiones vesículo-ampollosas, hiperpigmentación post-inflamatoria y potencial incremento de daño actínico. Carcinogénesis aún no se ha demostrado en pacientes con dosis acumuladas altas. Puede asociarse a remisiones prolongadas. Su disponibilidad es limitada⁽⁶⁾.

95% de consenso en la primera votación; puntuación media 8,36.

Pregunta 10.- ¿CUÁLES SON LOS RIESGOS DE LA TERAPIA CON PUVA Y UVB DE BANDA ESTRECHA? Y, ¿ES POSIBLE DEFINIR UN NÚMERO MÁXIMO DE SESIONES DE FOTOTERAPIA QUE NO DEBEN SUPERARSE EN LA VIDA, SEGÚN EL FOTOTIPO?

1) El riesgo de cáncer de piel incrementa significativamente con PUVA, y hay un riesgo teórico con UVB de banda estrecha⁽⁵⁴⁾ (Nivel de evidencia 3, Grado B). El número acumulado de sesiones durante toda una vida, que ha sido determinado en pacientes con piel tipo I ó II, no debe superar los 250 para PUVA, y, para UVB de banda estrecha, aún no ha sido determinado⁽⁵⁴⁾ (Nivel de evidencia 5, Grado D).

2) No hay mayor riesgo de cataratas asociadas a la fototerapia siempre que se sigan las medidas de protección ocular⁽⁵⁵⁾ (Nivel de evidencia 4, Grado C).

3) Dado el riesgo de fotoenvejecimiento, se recomienda la protección facial durante las sesiones y frente a la exposición solar diaria⁽⁸⁾ (Nivel de evidencia 5, Grado D).

4) La fototerapia requiere evaluación periódica de eficacia, tolerancia y efectos adversos. Se debe interrumpir cuando aparecen lesiones tipo lentigos⁽⁸⁾ (Nivel de evidencia 5, Grado D).

5) Todos los pacientes que han recibido más de 200 tratamientos de PUVA y más de 500 tratamientos de UVB en todo el cuerpo deben realizar examen de detección de cáncer de piel anual⁽⁵⁶⁾ (Nivel de evidencia 5, Grado D).

95% de consenso en la primera votación; puntuación media 8,68.

Pregunta 11.- ¿PUEDE SER ÚTIL LA EXPOSICIÓN SOLAR EN VENEZUELA (CLIMATOTERAPIA)?

Han sido más de 200 años de experiencia clínica con la terapia dependiente del clima (Climatoterapia). Algunos estudios muestran un beneficio de la exposición solar combinada con baños de agua salada; otros no lo evidencian. No hay pruebas suficientes para apoyar las recomendaciones acerca de cualquier terapia complementaria para el tratamiento de la psoriasis^(55,56) (Nivel de evidencia 4, Grado D).

La climatoterapia no puede ser recomendada para el tratamiento de inducción en psoriasis en placa.

Dadas nuestras características climatológicas es posible la exposición solar como mantenimiento, aunque condiciones variables limitan su práctica. Cuando sea considerada, debe planificarse en forma individualizada. Requiere de controles periódicos y regulares de la piel y debe ser evitada en pacientes con piel tipo I y II, con daño solar o antecedente de cáncer de piel.

76% de consenso en la primera votación; puntuación media 7,95.

Pregunta 12.- ¿CUÁNTO TIEMPO DEBEMOS ESPERAR PARA VER UNA RESPUESTA CLÍNICA CON ACITRETINA? ¿CÓMO MONITOREAR AL PACIENTE RESPONDEDORA ACITRETINA?

Después de 8 a 12 semanas, con una dosis de 0,4 mg/kg de peso corporal (máximo 40 mg/día) del 23 al 30% de los pacientes logra PASI 75. La eficacia de los retinoides a bajas dosis como monoterapia en psoriasis en placa moderada a severa no es satisfactoria. El uso de dosis más altas, que son más eficaces, es limitado debido a las reacciones adversas. La dosis tóxica está muy cerca de la dosis terapéutica, por eso los pacientes presentan efectos adversos durante el período inicial, que amerita ajuste de dosis⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾ (Nivel de evidencia 1, recomendación A). El uso combinado (tópicos, fototerapia y biológicos) conduce a una respuesta mejor que la monoterapia^(62,63) (Nivel de evidencia 3, Grado C).

Los efectos adversos más frecuentes son los mucocutáneos, pero debido a su efecto hepático, metabólico, osteomuscular, neurológico, psiquiátrico y teratógeno se requiere supervisión y monitoreo de los pacientes de acuerdo con las directrices existentes^(29,64) (Tabla I).

El uso de acitretina se limita en las mujeres en edad fértil. Debido a efectos teratogénicos, se debe garantizar la anticoncepción hasta por 2 años después de suspender la terapia⁽⁵⁹⁻⁶⁶⁾.

Tabla I: Acitretina (Retinoides)

Pre-tratamiento
Evitar el abuso del alcohol. Informar al paciente que no puede ser donante de sangre durante el tratamiento, y hasta un año después de terminarlo. Interrogar sobre dolores óseos y/o articulares. Realizar exámenes de laboratorio de control*.
Medidas durante el tratamiento
En terapias a largo plazo (1-2 años): si los síntomas lo justifican, excluir estudios radiológicos de columna y articulaciones. Mujeres en edad fértil: se debe garantizar la anticoncepción adecuada y evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento. Realizar estudios de laboratorio de control*.
Medidas posteriores al tratamiento:
Advertir al paciente que no puede ser donante de sangre durante un año de suspender el mismo. Mujeres en edad fértil: se debe garantizar la anticoncepción durante, por lo menos, dos años después de terminada la terapia. Las mujeres en edad fértil deben evitar el consumo de alcohol durante, por lo menos, dos meses de terminada la terapia.

Instrucciones para su monitoreo

ESTUDIOS DE LABORATORIO							
Semanas diagnóstico	Pre-tratamiento	1	2	4	8	12	16
Hematología+	X				X		X
Enzimas hepáticas++	X			X	X		X
Función renal+++	X						
Triglicéridos, colesterol, HDL++++	X			X			X

+ Hematología simple(Hb, Hct, leucocitos, plaquetas)

++ SGOT, SGPT, PA-GT

+++ Úrea, creatinina

++++ Preferiblemente dos veces en ayunas (2 semanas antes de iniciar el tratamiento y el día de inicio del mismo)

Tomada de Nast A y col. Arch Dermatol Res. 2012; 304:87-113

95% de consenso en la primera votación; puntuación media 8,64.

Pregunta 13.- ¿CUÁNTO TIEMPO DEBEMOS ESPERAR PARA VER UNA RESPUESTA CLÍNICA CON CICLOSPORINA? ¿CUÁL ES EL PERÍODO MÁXIMO DURANTE EL CUAL DEBEMOS INDICARLA AL PACIENTE RESPONDEDOR Y CÓMO DEBEMOS MONITOREARLO?

1) La ciclosporina es altamente eficaz, se utiliza como medicamento de rescate en la psoriasis severa para inducir respuesta rápida⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾ (Nivel de evidencia 2, Grado B).

2) Tratamiento de inducción: dependiendo de la dosis, entre 2,5 a un máximo de 5 mg/kg/día, del 50 al 70% de los pacientes logra un PASI 75 y del 30 al 50% de los pacientes un PASI 90, después de un período de 12 semanas. Se puede esperar una mejoría clínicamente significativa luego de 3 a 4 semanas de tratamiento^(67,68,70) (Nivel de evidencia 2, Grado B). Se ha descrito recaída clínica en un tercio de los pacientes después de 3 ó 4 semanas de suspendida la medicación⁽⁶⁸⁾ (Nivel de evidencia 2, Grado B).

3) Mantenimiento: se recomienda de forma intermitente por períodos de 3-6 meses, a menos de que la enfermedad sea grave, inestable o refractaria a otros tratamientos; puede ser utilizado durante 1 a 2 años con un control estricto. El uso a largo plazo de la ciclosporina se debe considerar con precaución debido al riesgo significativo de toxicidad renal, el desarrollo de la hipertensión arterial y el aumento de riesgo de cáncer de piel, especialmente en pacientes con fototerapia extensa (>200 tratamientos de PUVA), fotosensibilización, riesgo de neoplasia e inmunosupresión^(67,68). (Nivel de evidencia 2, Grado B).

4) El control regular se debe realizar de acuerdo con las directrices existentes⁽²⁹⁾ (Tabla II). 91% de consenso en la primera votación; puntuación media 8,09.

Tabla II: Ciclosporina

<p>Pre-tratamiento</p> <p>Medidas generales: Historia personal (infección severa, malignidades, enfermedad renal o hepática), tratamiento médico concomitante (interacción medicamentosa).</p> <p>Medidas específicas: Excluir VIH y hepatitis viral por examen de laboratorio. Inspección por descarte de cáncer de piel. Signos existentes de infección. Toma de tensión arterial en dos oportunidades.</p> <p>Educación del paciente: Ante cualquier infección puede comportarse con mayor severidad y debe acudir a su médico. Interacción medicamentosa (informar al médico sobre cualquier tratamiento recibido). Garantizar la anticoncepción y descartar embarazo para mujeres en edad fértil (disminuye la eficacia de la anticoncepción basada en progestágenos). Evitar exposición solar; el uso de protector solar es sugerido.</p> <p>Medidas durante el tratamiento: Realizar entrevista y examen físico. Evaluar estado de la piel y mucosa (crecimiento del pelo, hiperplasia de encías) y descartar cáncer. Observar signos existentes de infección. Vigilar síntomas neurológicos y/o tracto gastrointestinal. Insistir en la protección solar. Chequear medicaciones asociadas. Tomar la tensión arterial. Suministrar bajas dosis como terapia a largo plazo a razón de 2,5 a 3 mg/kg diarias con controles cada dos meses. Recortar intervalos en caso de paciente de riesgo, en asociación con drogas de potencial interacción medicamentosa o cuando se incrementa la dosis. Depurar la creatinina si los niveles plasmáticos están alterados. Conducir terapias cortas, intermitentes. Es suficiente evaluar regularmente la tensión arterial y la creatinina. Solo se pedirán niveles plasmáticos de ciclosporina ante falla terapéutica o toxicidad por interacción medicamentosa.</p> <p>Medidas posteriores al tratamiento: Ninguna.</p>

ESTUDIOS DE LABORATORIO						
SEMANAS/ESTUDIO	ANTES	2	4	8	12	16
Hematología (1)	X	X	X	X	X	X
Función hepática (2)	X	X	X	X	X	X
Electrolitos (3)	X	X	X	X	X	X
Creatinina sérica	X	X	X	X	X	X
Ácido úrico	X		X	X	X	X
Prueba de embarazo (orina)	X					
Colesterol, triglicéridos (4)	X		X		X	
Magnesio (5)	X		X		X	

Eritrocitos, leucocitos, plaquetas, Transaminasas, γ GT, bilirrubina, Sodio, potasio.
 Evaluar dos veces de ser posible (en ayunas): semana -2 y semana 0.
 Solo si amerita (calambres musculares)

Tomada de Nast A y col. Arch Dermatol Res. 2012; 304:87-113

Pregunta 14.- ¿CUÁNTO TIEMPO DEBEMOS ESPERAR PARA VER UNA RESPUESTA CLÍNICA CON METOTREXATO?

1) Debido a su acción lenta al inicio, es menos deseable para la terapia de inducción de psoriasis en placa moderada a severa. La eficacia máxima no se alcanza hasta después de la fase de inducción, independientemente del régimen de dosificación. Se ha usado y se sigue usando como primera elección en psoriasis en placa moderada a severa, aunque es más adecuado para la terapia a largo plazo. La experiencia clínica con metotrexato es mucho mayor que la documentación de su eficacia y seguridad en estudios clínicos^(29, 71).

2) Tratamiento de inducción:

- Con dosis oral de 7,5-15 mg/semana, se obtiene un PASI 50 después de 7-13 semanas. Se ha determinado PASI 75 en 25 a 50% de los pacientes después de 16 semanas^(29,71) (Nivel de evidencia 2, Grado B).
- Con dosis orales altas de 15 a 22,5 mg/semana se induce una respuesta más rápida, PASI 50 a partir de 3 a 4 semanas. Se ha observado PASI 75 en 60% de los pacientes a la semana 16^(72, 73) (Nivel de evidencia 2, Grado B).

La combinación de metotrexato con ácido fólico reduce la toxicidad hepática, mejora la tolerabilidad del tracto gastrointestinal de metotrexato, aunque parece no tener ningún efecto sobre los otros eventos adversos^(73, 74). Con base en la evaluación de expertos, se recomienda un suplemento de ácido fólico. La posología recomendada es de 5 mg/semana, 48 horas después de la toma de metotrexato.

3) Mantenimiento: la experiencia clínica ha demostrado eficacia continua, por lo que constituye una terapia por largos períodos de tiempo, mientras sea eficaz y bien tolerado. Se recomienda individualizar dosis, en función de resultados y tolerancia (Nivel de evidencia 5, Grado D). La selección precisa e información completa del paciente, el seguimiento estricto, el uso de la dosis efectiva más baja, y la administración adicional de ácido fólico y un perfil de seguridad aceptable puede permitir su uso continuo^(73, 74) (Nivel de evidencia 2, Grado B).

100% de consenso en la primera votación; puntuación media 8,87.

Pregunta 15.- ¿CÓMO MONITOREAR AL PACIENTE RESPONDEDOR A METOTREXATO?

El uso de metotrexato está limitado por las reacciones adversas graves, que incluyen hepatotoxicidad, supresión de la médula ósea, daño renal, ulceraciones gastrointestinales, neumonitis, fibrosis pulmonar y, muy raras veces, reacciones idiosincrásicas graves^(71,73-77). Existen pocas evidencias sobre un mayor riesgo de malignidad por el uso de metotrexato. En caso de presentarse infecciones graves durante el tratamiento, éste debe suspenderse⁽⁷⁴⁾.

En la mayoría de los casos, el riesgo de toxicidad hepática con el tratamiento es bajo; sin embargo, debe tenerse en cuenta el impacto de los factores de riesgo adicionales: enfermedad hepática (incluyendo Hepatitis B y C), consumo de alcohol, obesidad, diabetes y uso concomitante de medicamentos^(71,78). El riesgo de toxicidad hepática puede aumentar con la acumulación de dosis.

Otros efectos adversos muy frecuentes son: pérdida del pelo (reversible), náuseas, malestar general, vómitos, elevación de transaminasas. Ocasionales: fiebre, dolor de cabeza, depresión, infecciones.

Se requiere supervisión y monitoreo de los pacientes de acuerdo con las directrices existentes⁽²⁹⁾ (Tabla III). El uso de metotrexato está estrictamente prohibido durante el embarazo debido a los efectos teratogénicos y abortivos. Se recomiendan 3 meses sin usarlo, como mínimo, antes de concebir un hijo, ya sea en el hombre o en la mujer⁽⁷⁴⁾.

Para los pacientes que reciben metotrexato por primera vez, es particularmente importante evaluar señales tempranas de toxicidad antes del mes; luego, mensualmente, durante los primeros 6 meses; y, a la postre, trimestralmente⁽⁷⁹⁾.

La biopsia hepática no está indicada de rutina, pero puede ser considerada en circunstancias clínicas específicas después de la evaluación con el hepatólogo.

Tabla III: Metotrexato

<p>Pre-tratamiento</p> <p>Medidas generales: Descarte de infección aguda. Descartede VIH o Hepatitis por historia clínica o de laboratorio.</p> <p>Medidas específicas: Informar al paciente cómo debe tomar la medicación (una vez por día a la semana) y sobre los síntomas tempranos de toxicidad potencial. Realizar examen físico y descartar síntomas cutáneos típicos de cirrosis hepática. Realizar eco hepático por historia positiva y/o hallazgos clínicos durante la inspección. Hacer Rx de control para visualizar si algún cambio pulmonar ocurre durante el tratamiento. Medir los niveles del propéptido aminoterminal tipo procolágeno III antes de iniciar el tratamiento. No está disponible en Venezuela.</p> <p>Medidas durante el tratamiento: Contracepción (en mujeres y en hombres durante el tratamiento). Laboratorio de control. Los test de laboratorio son requeridos con más frecuencia cuando se incrementa la dosis o cuando aumenta el riesgo ante dosis elevadas (deshidratación, disminución de la función renal, nuevas drogas). Rx de tórax ante sintomatología como: fiebre, tos, disnea, cianosis; se debe pensar en alveolitis por metotrexato.</p> <p>Medidas posteriores al tratamiento: Estricta contracepción por lo menos 3 meses después de finalizar la terapia (tanto en hombre como en mujer).</p>

ESTUDIOS DE LABORATORIO				
SEMANAS/ESTUDIO	Antes del tratamiento	1º mes: Una vez por semana	2º y 3º mes: Una vez cada 4 semanas	4º mes en adelante: Cada 2-3 meses
Hematología (1)	X	X	X	X
Función hepática (2)	X	X	X	X
Creatinina	X	X	X	X
Prueba de embarazo (orina)	X			
Ultrasonido hepático	X	(3)		
Rx de tórax	X			
Propéptido aminoterminar de procolágeno tipo III	X	(4)		

(1) Hb, Hct, eritrocitos, leucocitos, plaquetas
 (2) GOT, GPT, AP, γGT, albúmina, bilirrubina, LDH
 (3) Una vez al año con dosis ≥ 15mg/semana
 (4) Antes del tratamiento y cada 3 meses durante el primer año, luego 1 vez al año

Tomada de Nast A y col. Arch Dermatol Res. 2012; 304:87-113

96% de consenso en la primera votación; puntuación media 8,87.

Pregunta 16.- ¿SE PUEDE AUMENTAR LA DOSIS SI UN PACIENTE NO RESPONDE AL METOTREXATO EN UN PERÍODO DE 12 A 16 SEMANAS?

1. Si se seleccionó una dosis inicial baja, se puede considerar la escalada de dosis rápida a 15 mg/semana durante 3 semanas. Si a la semana 8 la respuesta es insuficiente, se puede considerar un aumento de la dosis a 20 mg/semana⁽⁸⁰⁾.

2. Para los pacientes que no respondieron al tratamiento con metotrexato oral de 20 mg/semana en 12 semanas, el efecto de aumentar aun más la dosis aún no está claro^(69,78) (Nivel de evidencia 5, Grado D).

3. Puede esperarse respuesta clínica al metotrexato oral entre 12-16 semanas. Si no se logra un PASI 50 a la semana 12 el tratamiento puede ser suspendido^(71,73) (Nivel de evidencia 2, Grado B).

4. Solo hay evidencia para el metotrexato oral; el aumento de la eficacia y la tolerancia puede estar al alcance de la administración intramuscular o subcutánea, pero no hay datos que lo sustenten.

96% de consenso en la primera votación; puntuación media 8,87.

Pregunta 17.- ¿PUEDE LA TERAPIA SISTÉMICA CONVENCIONAL, COMO MONOTERAPIA, INTERRUMPIRSE EN CASOS DE RESPUESTA CLÍNICA?

Se requiere terapia continua para lograr el control de la enfermedad a largo plazo. Sin embargo, en condiciones especiales y de acuerdo con el paciente, luego de haber logrado una respuesta clínica aceptable, con buena calidad de vida durante un período prolongado de tiempo, por ejemplo, un mínimo de 1 año, se puede considerar suspender la terapia sistémica convencional y realizar un seguimiento cuidadoso⁽⁸⁰⁾ (Nivel de evidencia 5,Grado D).

La recurrencia de la enfermedad se puede esperar dentro de 2-6 meses en pacientes que interrumpieron la terapia⁽⁸⁰⁾(Nivel de evidencia 5 Grado D).

83% de consenso en la primera votación; puntuación media 8,25.

Pregunta 18.- ¿CÓMO DEBE REALIZARSE LA TRANSICIÓN A UN AGENTE BIOLÓGICO EN LOS CASOS DE FALTA DE RESPUESTA A LOS TRATAMIENTOS SISTÉMICOS CONVENCIONALES?

Cuando la transición del tratamiento sistémico convencional a otro medicamento sea por razones de seguridad, puede ser necesario un intervalo libre de tratamiento hasta que el parámetro de seguridad se haya normalizado o estabilizado. Cuando la transición se deba a la falta de eficacia, se puede considerar la transición directa o con un período de superposición⁽⁸⁰⁾.

La transición de acitretina a los antagonistas del TNF (Nivel de evidencia 4, Grado C) o ustekinumab (Nivel de evidencia 5, Grado D) se puede realizar sin un período de lavado o de superposición^(80,81).

La transición de la ciclosporina a los antagonistas del TNF (Nivel de evidencia 4, Grado C) o ustekinumab (Nivel de evidencia 5, Grado D) se puede realizar sin un período de lavado o de superposición^(80,82).

La transición del metotrexato a los antagonistas del TNF (Nivel de evidencia 2, Grado B) o ustekinumab (Nivel de evidencia 5, Grado D) se puede realizar sin un período de lavado^(80,81). También se puede usar un período de superposición o uso simultáneo con antagonistas del TNF^(80,81) (Nivel de evidencia 2, Grado B) o ustekinumab (Nivel de evidencia 5, Grado D)^(80,83).

100% de consenso en la primera votación; puntuación media 8,83.

Pregunta 19.- ¿CUÁNDO INDICAR UN PRODUCTO BIOLÓGICO?

Se debe indicar un producto biológico en los siguientes casos:

- Psoriasis en placa moderada a severa que no responda a tratamiento sistémico estándar.
- Psoriasis en placa moderada a severa en quienes la fototerapia o tratamientos sistémicos están contraindicados, o tienen riesgo de toxicidad, inclusive negativa justificada por parte del paciente para aplicar alguna de las terapias.
- Psoriasis en placa inestable.
- Psoriasis severa que comprometa la vida.
- Paciente con artritis psoriática.
- Psoriasis localizada en sitios anatómicos de limitación funcional, de gran impacto psicológico o calidad de vida.

En pacientes con psoriasis moderada a severa, no es necesario haber recibido previamente todos los tratamientos sistémicos disponibles, para considerar la terapia biológica como primera elección de tratamiento. Cada paciente debe ser estudiado de forma individual y la decisión terapéutica depende de las características particulares de su enfermedad (Nivel de evidencia 5, Grado D).

100% de consenso en la primera votación; puntuación media 9.

Pregunta 20.- ¿CUÁL ES EL MONITOREO DE SEGURIDAD ÓPTIMO PARA LOS PACIENTES QUE RECIBEN TERAPIA BIOLÓGICA?

Se requiere supervisión y monitoreo de los pacientes que reciben un producto biológico como monoterapia; las guías actuales proporcionan recomendaciones de vigilancia para la detección, la iniciación y el mantenimiento de la terapia biológica⁽²⁹⁾ (Tabla IV).

Tabla IV: Fármacos biológicos

FÁRMACO	INSTRUCCIONES	ESTUDIOS DE LABORATORIO
ADALIMUMAB	<p>Pre-tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exclusión de infecciones agudas. - Exclusión definitiva de la tuberculosis, según recomendaciones actuales del Instituto Paul Ehrlich. - Si se justifica por la historia del paciente o los resultados de las pruebas clínicas o de laboratorio, descartar la infección por VIH y la hepatitis viral. - La anticoncepción debe estar garantizada y se debe descartar el embarazo en las mujeres de edad fértil. - Los pacientes deben ser informados sobre la posibilidad de que se presenten infecciones graves con el uso del fármaco. Se requiere atención médica inmediata si se sospecha de infección. <p>Durante el tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vigilancia de posibles infecciones; si hay sospecha de infección, el tratamiento debe ser discontinuado, al menos temporalmente. <p>Post-tratamiento</p> <p>Ninguna.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hematología: Antes del tratamiento. Meses: 1 y 3. Cada 2-3 meses. - GOT, GPT, γGT: Antes del tratamiento. Meses: 1 y 3. Cada 2-3 meses. - Prueba de embarazo (orina): Antes del tratamiento. - Si sospecha de infección, consulte los procedimientos de pre-tratamiento.
ETANERCEPT	<p>Pre-tratamiento</p> <p>Medidas generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Descartar infección aguda. -Exclusión de la tuberculosis, según recomendaciones del Instituto Paul Ehrlich. -Si se justifica por la historia del paciente o los resultados de las pruebas clínicas o de laboratorio, descartar la infección por VIH y la hepatitis viral. <p>Medidas específicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La anticoncepción debe estar garantizada y se debe descartar el embarazo en las mujeres de edad fértil. - Los pacientes deben ser informados sobre la posibilidad de que se presenten infecciones graves con el uso del fármaco. Se requiere atención médica inmediata si se sospecha de infección. <p>Durante el tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seguimiento de las infecciones; si se detecta o sospecha una infección, suspender la terapia, al menos temporalmente. -Suspender el tratamiento si se produce embarazo. <p>Post-tratamiento</p> <p>Ninguna.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Hematología: Antes del tratamiento. Meses: 1 - 3- 6 -8. -GOT, GPT, γGT: Antes del tratamiento. Meses: 1 - 3 - 6 - 8. - Prueba de embarazo (orina): Antes del tratamiento. - Si sospecha de infección, consulte los procedimientos de pre-tratamiento.

<p>INFLIXIMAB</p>	<p>Pre-tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exclusión de infecciones agudas. - Exclusión definitiva de la tuberculosis, según recomendaciones actuales del Instituto Paul Ehrlich. - Si se justifica por la historia del paciente o los resultados de las pruebas clínicas o de laboratorio, descartar la infección por VIH y la hepatitis viral. - La anticoncepción debe estar garantizada y se debe descartar el embarazo en las mujeres de edad fértil. - Los pacientes deben ser informados sobre la posibilidad de que se presenten infecciones graves con el uso del fármaco. Se requiere atención médica inmediata si se sospecha de infección. <p>Durante el tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monitoreo del paciente hasta una hora después de la infusión. - Monitoreo del paciente para infecciones; si se sospecha de infección, el tratamiento debe ser interrumpido. <p>Post-tratamiento</p> <p>Ninguna.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Hematología: Antes del tratamiento. Meses: 1 -2 - 3 (antes de cada infusión). -GOT, GPT, γGT: Antes del tratamiento. Meses: 1 - 2 - 3 (antes de cada infusión). - Prueba de embarazo (orina): Antes del tratamiento. - Si sospecha de infección, consulte los procedimientos de pretratamiento.
<p>USTEKINUMAB</p>	<p>Pre-tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exclusión de infecciones agudas. - Exclusión definitiva de la tuberculosis, según recomendaciones actuales del Instituto Paul Ehrlich. - Si se justifica por la historia del paciente o los resultados de las pruebas clínicas o de laboratorio, descartar la infección por VIH y la hepatitis viral. - La anticoncepción debe estar garantizada y se debe descartar el embarazo en las mujeres de edad fértil. - Los pacientes deben ser informados sobre la posibilidad de que se presenten infecciones graves con el uso del fármaco. Se requiere atención médica inmediata si se sospecha de infección. <p>Durante el tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monitoreo del paciente para infecciones; si se sospecha de infección, el tratamiento debe ser interrumpido. <p>Post-tratamiento</p> <p>Ninguna.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Hematología: Antes del tratamiento. Meses: 1 -2 - 3 (antes de cada infusión). -GOT, GPT, γGT: Antes del tratamiento. Meses: 1 - 2 - 3 (antes de cada infusión). - Prueba de embarazo (orina): Antes del tratamiento. - Si sospecha de infección, consulte los procedimientos de pretratamiento.

Tomada de Nast A y col. Arch Dermatol Res. 2012; 304:87–113

100% de consenso en la primera votación; puntuación media 9.

Pregunta 21. ¿CUÁNTO TIEMPO DEBEMOS ESPERAR PARA VER UNA RESPUESTA CLÍNICA CON BIOLÓGICOS?

Adalimumab se recomienda como terapia de inducción en psoriasis en placa moderada a severa, por el inicio del efecto clínico a partir de 4 a 8 semanas; con máxima eficacia a las 16 semanas. Cerca del 71-80% de los pacientes con psoriasis moderada a severa que son tratados con adalimumab (dosis inicial de 80 mg administrada por vía subcutánea, seguida de 40 mg/semana y luego cada dos semanas) logra PASI 75 tras 12 a 16 semanas^(83,84) (Nivel de evidencia 1, Grado A) y casi el 14% de los pacientes alcanzó la máxima respuesta PASI 100 (aclaramiento completo)⁽⁸⁵⁾. Como terapia de mantenimiento es considerado a dosis de 40 mg cada 15 días⁽⁸⁶⁾.

Etanercept se recomienda como terapia de inducción en pacientes con psoriasis en placa moderada a severa, por el efecto clínico inicial después de 6 a 12 semanas; máxima eficacia después de 24 semanas. Con dosis de 100 mg/semana administrada por vía subcutánea, alrededor del 50% de los pacientes logra PASI 75 a las 12 semanas (Nivel de evidencia 1, Grado A). Con dosis de 50 mg/semana administrada por vía subcutánea, alrededor del 35% o el 38% de los pacientes logra PASI 75 tras 12 semanas (Nivel de evidencia 1, Grado B). La máxima eficacia de etanercept no se alcanza hasta después de la fase de inducción^(29,87). El etanercept es adecuado para el uso a largo plazo⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾. Sobre la base de los datos de los estudios disponibles, se puede esperar un aumento de la eficacia en la terapia a largo plazo de la psoriasis vulgar en algunos pacientes⁽⁸⁷⁾.

Infliximab es uno de los tratamientos de más rápida acción disponibles para la terapia de inducción en psoriasis en placa moderada a severa, dado el efecto clínico temprano en 1 a 2 semanas. A dosis de 5 mg/kg de peso corporal en los intervalos habituales, el 75-88% de los pacientes logra PASI 75 después de 10 semanas de tratamiento (Nivel de evidencia 1, Grado A)^(100,91). El infliximab también es adecuado para la terapia a largo plazo. Con base en estudios disponibles, la eficacia del tratamiento a largo plazo puede disminuir en algunos pacientes psoriáticos después de 24 semanas de tratamiento^(90,47).

Ustekinumab es recomendado como terapia de inducción en psoriasis en placa moderada a severa, por el efecto clínico inicial después de 6 a 12 semanas; máxima eficacia después de 24 semanas. A dosis de 45 ó 90 mg (90 mg para pacientes con peso mayor a 90 Kg) por vía subcutánea en las semanas 0 y 4, el 67% de los pacientes alcanza un PASI 75% a las 12 semanas^(92,93) (Nivel de evidencia 1, Grado A). En algunos pacientes, la máxima eficacia del fármaco no se alcanza hasta después de seis meses de tratamiento. Ustekinumab es adecuado para el tratamiento a largo plazo^(92,93).

100% de consenso en la primera votación; puntuación media 9.

Pregunta 22.- ¿PUEDE INTERRUMPIRSE LA TERAPIA BIOLÓGICA EN CASO DE RESPUESTA O REMISIÓN SOSTENIDA?

1. La interrupción de la terapia no se recomienda, porque favorece recurrencia, disminución de la eficacia al reiniciar y riesgo de formación de anticuerpos contra agentes biológicos. La terapia biológica se debe administrar, en general, bajo un régimen de tratamiento continuo⁽⁹⁴⁾.

2. Se puede considerar discontinuar la terapia en casos excepcionales y de acuerdo con el paciente. Éste debe tener una historia de mejoría total o parcial de lesiones o psoriasis tipo placa estable; no debe presentar exacerbación de la enfermedad después de las reducciones de dosis anteriores o retiros de tratamiento; debe estar en ausencia de artritis psoriática; así como en ausencia de comorbilidades significativas y debe tener buena calidad de vida durante un período prolongado de tiempo, por ejemplo, mínimo 1 año. De suspender la terapia biológica se requiere de un seguimiento cuidadoso⁽⁸⁰⁾ (Nivel de evidencia 5, Grado D).

100% de consenso en la primera votación; puntuación media 8,88.

Pregunta 23.- ¿SE PUEDE OBSERVAR IGUAL EFICACIA DE LA TERAPIA BIOLÓGICA DESPUÉS DE SU INTERRUPCIÓN Y REINICIO, UTILIZANDO EL MISMO TRATAMIENTO?

La terapia biológica continua generalmente resulta en mayores beneficios respecto a la eficacia en el tiempo en comparación con la terapia intermitente^(80,95,96).

Ensayos clínicos con pacientes RESPONDEDORES PRIMARIOS, en un 20%, no logran recuperar una respuesta PASI 75 tras la primera reintroducción de la misma monoterapia biológica^(80,95,96). Esta disminución de la eficacia puede ser mayor con el uso intermitente del fármaco.

En los pacientes que recibieron terapia biológica existe una alta probabilidad de recurrencia de la enfermedad dentro de varios meses de interrupción del tratamiento, aunque algunos de ellos pueden mantener el control de la enfermedad durante un período de tiempo prolongado.

Se debe implementar un programa de dosificación de inducción para la reintroducción de un agente biológico, en los casos en que la terapia ha sido retirada y reintroducida, con la posible excepción de infliximab (debido al aumento del riesgo de reacciones por infusión).

100% de consenso en la primera votación; puntuación media 8,91.

Pregunta 24.- ¿EN PACIENTES NO RESPONDEDORES A LA TERAPIA BIOLÓGICA SE PODRÍA AUMENTAR LA DOSIS O REDUCIR LOS INTERVALOS DE TRATAMIENTO ANTES DE CAMBIAR LA TERAPIA?

1. No existe una definición establecida de respuesta clínica insuficiente⁽⁸⁰⁾. Se ha definido en los protocolos de estudio de productos biológicos como:

- No respondedor primario: paciente que no alcanzó el PASI 50 a la semana 12 o a las 16 semanas de iniciar tratamiento.
- No respondedor secundario: aquel paciente que perdió al menos 50% de la mejora inicial.

2. En las estrategias para los no respondedores primarios y secundarios se incluyen^(97,98):

- Adalimumab: de 40 mg cada 2 semanas a 40 mg/semana (Nivel de evidencia 4, Grado C).
- Etanercept: un aumento de la dosis de 50 mg/semana a 100mg/semana (Nivel de evidencia 4, Grado C).
- Infliximab: reducción de los intervalos de dosificación de 8 a 6 semanas, con 5 mg/kg en no respondedores secundarios (Nivel de evidencia 4, Grado C). En casos especiales se puede considerar un aumento de la dosis > 5 mg/kg (Nivel de evidencia 5, Grado D).
- Ustekinumab: con respuesta parcial primaria, la dosis se puede aumentar de 45 a 90 mg, con intervalos de dosificación de 12 semanas. Si esto no tiene éxito, la dosis se puede aumentar más de 90 mg a intervalos de 8 semanas (Nivel de evidencia 3, Grado B).

3. Si al final de la fase de inducción se produce una respuesta primaria inadecuada o pérdida de respuesta secundaria y las estrategias antes mencionadas ya han sido consideradas, se recomienda cambiar a otro fármaco.

100% de consenso en la primera votación; puntuación media 9.

Pregunta 25.- ¿EN EL CASO DE RESPUESTA INADECUADA A LA TERAPIA BIOLÓGICA ES EFICAZ Y SEGURO COMBINAR LA TERAPIA BIOLÓGICA CON LA TERAPIA SISTÉMICA CONVENCIONAL?

La monoterapia es de primera elección en psoriasis en placa. En caso de respuesta inadecuada a un producto biológico, la terapia sistémica convencional se puede agregar con la intención de mejorar la eficacia, optimizar el perfil de riesgo-beneficio, reducir el riesgo de inmunogenicidad y potenciar la gestión de la enfermedad a largo plazo.

ACITRETINA^(62,99). Se puede considerar la combinación con adalimumab (Nivel de evidencia 4, Grado C). La combinación con etanercept 25 mg/semana tiene un perfil de seguridad comparable a la monoterapia (Nivel de evidencia 4, Grado C). Los datos para la combinación de acitretina con infliximab o ustekinumab no se encuentran disponibles, pero también se podría esperar un aumento de la respuesta clínica.

CICLOSPORINA^(67,100). Debido a la falta de pruebas y al posible aumento de la toxicidad por ejemplo, un aumento del riesgo de cáncer de piel la combinación de los antagonistas del TNF o ustekinumab con ciclosporina debe usarse con mucha precaución (Nivel de evidencia 5, Grado D).

METOTREXATO^(81,101). Para los antagonistas del TNF, la combinación con metotrexato (5-15 mg/semana) es segura (Nivel de evidencia 4, Grado C) y aumenta la eficacia a largo plazo del régimen de tratamiento (Nivel de evidencia 2, Grado B). Se puede utilizar un tratamiento combinado de metotrexato con ustekinumab pero hay datos limitados sobre la seguridad y eficacia.

100% de consenso en la primera votación; puntuación media 8,96.

Pregunta 26.- ¿CUÁNDO SE DEBE HACER LA TRANSICIÓN DE UNA TERAPIA BIOLÓGICA A OTRA?

1. En la situación en la que el cambio de un biológico a otro ha sido decidido debido a un fallo de la eficacia, se recomienda reevaluación del paciente de acuerdo a las directrices. La transición se puede realizar sin un período de lavado, en el momento de la próxima dosis del producto que se abandona, utilizando la dosis de inducción estándar, seguida de la dosis de mantenimiento del nuevo producto a incorporar⁽⁸⁰⁾.

2. Si el cambio es necesario por razones de seguridad, puede ser preciso un intervalo libre de tratamiento hasta que el parámetro de seguridad se haya normalizado o estabilizado.

3. Transición de adalimumab a otro agente biológico^(82, 102):

- Administrar el primer tratamiento con etanercept después de adalimumab, en el momento que esté programada la siguiente dosis del fármaco (2 semanas) (Nivel de evidencia 3, Grado B).
- Administrar el primer tratamiento con infliximab después del tratamiento con adalimumab, en el momento que esté programada la siguiente dosis del fármaco (2 semanas) (Nivel de evidencia 5, Grado D).
- Administrar el primer tratamiento con ustekinumab después del tratamiento con adalimumab, en el momento que esté programada la siguiente dosis del fármaco (2 semanas) (Nivel de evidencia 4, Grado C).

4. Transición de etanercept a otro agente biológico^(82, 102-105):

- Administrar el primer tratamiento con adalimumab después del tratamiento con etanercept, en el momento que esté programada la siguiente dosis del fármaco (1 semana) (Nivel de evidencia 3, Grado B).
- Administrar el primer tratamiento con infliximab después del tratamiento con etanercept, en el momento que esté programada la siguiente dosis del fármaco (1 semana) (Nivel de evidencia 4, Grado C).
- Administrar el primer tratamiento con ustekinumab después del tratamiento con etanercept, en el momento que esté programada la siguiente dosis del fármaco (1 semana) (Nivel de evidencia 2, Grado A).

5. Transición de infliximab a otro agente biológico (105-106):

- Administrar adalimumab después del tratamiento con infliximab, entre 2-4 semanas después de la última dosis de infliximab, particularmente en casos de fracaso del tratamiento (Nivel de evidencia 5, Grado D).

- Administrar etanercept después del tratamiento con infliximab 2-4 semanas después de la última dosis de infliximab, sobre todo en casos de fracaso en el tratamiento (Nivel de evidencia 4, Grado C).
 - Administrar ustekinumab después del tratamiento con infliximab, 2-4 semanas después de la última dosis de infliximab, en particular en casos de fracaso en el tratamiento (Nivel de evidencia 4, Grado C).
6. Transición de ustekinumab a un anti - TNF: después del tratamiento con ustekinumab debe realizarse de 8-12 semanas, pero se puede considerar tan pronto como 2-4 semanas después de la dosis inicial, en caso de fracaso del tratamiento (Nivel de evidencia 5, Grado D).
7. El segundo biológico debe ser usado a partir de la dosis de inducción definida y seguido por la dosis de mantenimiento⁽⁸⁰⁾.
- 100% de consenso en la primera votación; puntuación media 9.

Pregunta 27.- ¿CUÁL ES EL MONITOREO DE SEGURIDAD ÓPTIMO PARA LOS PACIENTES QUE RECIBEN TERAPIA BIOLÓGICA O TERAPIA BIOLÓGICA COMBINADA CON UN AGENTE SISTÉMICO CONVENCIONAL?

El monitoreo de seguridad óptimo para la terapia combinada no ha sido determinado. Se deben evaluar todos los parámetros que se recomienda controlar para cada fármaco en monoterapia. Como guía práctica, el intervalo de monitorización debe ser definido por el fármaco con los criterios de supervisión más estrictos. Si se sospecha de toxicidad sinérgica, puede ser necesario reducir los intervalos de monitoreo; además se deben considerar algunos parámetros adicionales⁽⁸⁰⁾.

100% de consenso en la primera votación; puntuación media 9.

Referencias bibliográficas

1. Parisi R, Symmons D, Griffiths C et al. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *Journal of Investigative Dermatology* (2013) 133, 377–385; doi:10.1038/jid.2012.339; published online 27 September 2012.
2. Consenso Latinoamericano de Psoriasis. Guías de Tratamiento. Actualización 2009.
3. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011; 303:1–10.
4. Cohen SN, Baron E, Archer CB. Guidance on the diagnosis and clinical management of psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2012; 37(Suppl. 1): 13–18.
5. Papp K, Gulliver W, Lynde Ch, et al. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis, June 2009. Disponible en: <http://www.dermatology.ca/wp-content/uploads/2012/01/cdnpsoriasisguidelines.pdf>
6. Carrascosa JM, López-Esteban JL, Carretero G, Daudén E, Ferrándiz C, Vidal D, Belinchón I, Sánchez-Regaña M, Puig L. Documento de consenso de fototerapia en psoriasis del Grupo Español de Psoriasis: ultravioleta B de banda estrecha (UVBBE), láser y fuentes monocromáticas de excímeros y terapia fotodinámica. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102 (3): 175-186. doi:10.1016/j.ad.2010.11.002
7. Puig L, Carrascosa JM, Daudén E et al. Guías españolas basadas en la evidencia sobre el tratamiento de la psoriasis moderada a grave con fármacos biológicos. *Actas Dermosifiliogr.* 2009; 100: 386-413
8. Paul C, Gallini A, Archier E, et al. Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *JEADV* 2012, 26 (Suppl. 3): 1–10
9. Mason A, Mason J, Cork M, Hancock H, Dooley G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis: An abridged Cochrane Systematic Review. *J Am Acad Dermatol.*2013; 69:799807.DOI:10.1002/14651858.CD005028.pub3 (see www.thecochranelibrary.com)
10. Murphy G, Reich K. In touch with psoriasis: topical treatments and current guidelines. *JEADV* 2011; 25 (Suppl. 4), 3–8.
11. Kragballe K, van de Kerkhof PC. Consistency of data in six phase III clinical studies of a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment for the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 39–44.
12. Senter TP, Stimson DH, Charles G, Brand RJ. Comparison of two therapeutic regimens using the same topical corticoid for stable psoriasis. *J Med* (1983) 139: 657–662.
13. van de Kerkhof PC, Barker J, Griffiths CE et al. Psoriasis: consensus on topical therapies. *JEADV* 2008; 22: 859–870.
14. Koo JY. New developments in topical sequential therapy for psoriasis. *Skin Ther Lett.* 2005; 10: 1–4.

15. Fisher DA. Adverse effects of topical corticosteroid use. *West J Med* 1995; 162: 123–126
16. Du Vivier A, Stoughton RB. Tachyphylaxis to the action of topically applied corticosteroids. *Arch Dermatol* (1975); 111: 581–583
17. Vazquez-Lopez F, Marghoob AA. Dermoscopic assessment of long-term topical therapies with potent steroids in chronic psoriasis. *J Am Acad Dermatol* (2004); 51: 811–813.
18. Andres P, Poncet M, Farzaneh S et al. Short-term safety assessment of clobetasol propionate 0.05% shampoo: hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression, atrophogenicity, and ocular safety in subjects with scalp psoriasis. *J Drugs Dermatol* (2006); 5: 328–332
19. Katz HI, Hien NT, Praver SE et al. Superpotent topical steroid treatment of psoriasis vulgaris – clinical efficacy and adrenal function. *J Am Acad Dermatol* (1987); 16: 804–811
20. Papp KA, Guenther L, Boyden B et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 48–54.
21. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R et al. A new calcipotriene/betamethasone dipropionate formulation (TM) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002; 205: 389–393.
22. van de Kerkhof PCM. The impact of a two compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate (Daivobet/Dovobet) on the quality of life in patients with psoriasis vulgaris: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2004; 151: 663–668.
23. Kragballe K, Noerrelund KL, Lui H et al. Efficacy of once daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1167–73.
24. Devaux S, Castela A., Archier E et al. Topical vitamin D analogues alone or in association with topical steroids for psoriasis : a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (Suppl. 3): 52–60.
25. Saraceno R, Andreassi L, Ayala F et al. Efficacy, safety and quality of life of calcipotriol/betamethasone dipropionate (Dovobet) versus calcipotriol (Daivonex) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, multicentre, clinical trial. *J Dermatolog Treat* 2007;18(6):361–365.
26. Fleming C, Ganslandt C, Leese GP. Short- and long-term safety assessment of a two-compound ointment containing calcipotriene/betamethasone dipropionate (Taclonex/Daivobet/Dovobet ointment): hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with psoriasis vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 969–974.
27. Camarasa JM, Ortonne JP, Dubertret L. Calcitriol shows greater persistence of treatment effect than betamethasone dipropionate in topical psoriasis therapy. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 8–13

28. White S, Vender R, Thaci D, et al. Use of calcipotriene cream (Dovonex Cream) following acute treatment of psoriasis vulgaris with the calcipotriene/betamethasone dipropionate two-compound product (Taclonex). *Am J Clin Dermatol* (2006); 7(3):177–184.
29. Nast A, Boehncke H, Mrowietz U, et al. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res*. 2012; 304:87–113
30. Lebwohl M, Ting P, Koo J. Psoriasis treatment: traditional therapy. *Ann Rheum Dis* 2005;64 (Suppl II):ii83–ii86. doi: 10.1136/ard.2004.030791
31. Devaux S, Castela A, Archier E et al. Adherence to topical treatment in psoriasis: a systematic literature review *J EADV* 2012; 26 (Suppl.3): 61-67.
32. Tiplica GS, Salavastru CM. Mometasone furoate 0.1% and salicylic acid 5% vs. mometasone furoate 0.1% as sequential local therapy in psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 905–912
33. Koo J, Cuffie CA, Tanner DJ, et al. Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a multicenter study. *Clin Ther*. 1998; 20(2):283–291
34. Goodfield M, Kownacki S, Berth Jones J. Double-blind randomised, multicentre, parallel group study comparing a 1% coal tar preparation (Exorex) with a 5% coal tar preparation (Alphosyl) in chronic plaque psoriasis. *J Dermatol Treatm* 2004; 15: 14–22.
35. Prins M, Swinkels OQ, Van de Kerkhof PC, Van der Valk PG. The impact of the frequency of short contact dithranol treatment. *Eur J Dermatol* 2001; 11(3):214–218
36. Agarwal R, Saraswat A, Kaur I et al. A novel liposomal formulation of dithranol for psoriasis: preliminary results. *J Dermatol*. 2002; 29(8):529–532
37. Martin Ezquerro G, Sanchez Regana M, Herrera Acosta E, Umberto Millet P. Topical tacrolimus for the treatment of psoriasis on the face, genitalia, intertriginous areas and corporal plaques. *J Drugs Dermatol* .2006; 5(4):334–336
38. Ortonne JP, van de Kerkhof PC, Prinz JC et al. 0.3% tacrolimus gel and 0.5% tacrolimus cream show efficacy in mild to moderate plaque psoriasis: results of a randomized, open-label, observer-blinded study. *Acta Derm Venereol*.2006; 86(1):29–33. doi:10.1080/00015550510039817
39. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(5): 731–8
40. Amichai B. Psoriasis of the glans penis in a child successfully treated with Elidel (pimecrolimus) cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18(6): 742–3
41. Lebwohl M Strategies to optimize efficacy, duration of remission, and safety in the treatment of plaque psoriasis by using tazarotene in combination with a corticosteroid. *J Am Acad Dermatol* . 2000;43(2 Pt 3):S43–S46

42. Roeder A, Schaller M, Schafer-Korting M, Korting HC. Tazarotene: Therapeutic strategies in the treatment of psoriasis, acne and photoaging. *Skin Pharmacol Physiol* 2004; 17: 111–8.
43. Veraldi S et al. Short contact therapy with tazarotene in psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2003; 26: 347–8.
44. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol* 2008;26: 380-6.
45. Carroll CL, Feldman SR, Camacho FT, et al. Adherence to topical therapy decreases during the course of an 8- week psoriasis clinical trial: commonly used methods of measuring adherence to topical therapy overestimate actual use. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 212-6.
46. Finlay AY, Edwards PH, Harding KG. “Fingertip unit” in dermatology. *Lancet* 1989; 2: 155.
47. Menter A, Korman NJ, Elmets CA et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusion. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:137-74.
48. National Clinical Guideline Center. Assessment and management of psoriasis, NICE clinical guideline 153. London: Royal College of Physicians; 2012.
49. Archier E, Devaux S, Castela E et al. Efficacy of Psoralen UV-A therapy vs Narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (Suppl. 3): 11– 21.
50. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT et al. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen- UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol* 2006; 142: 836–842
51. Kaur J, Sharma VK, Sethuraman G, Tejasvi T .Comparison of the efficacy of psoralen ultraviolet A with narrowband ultraviolet B phototherapy for the treatment of chronic plaque psoriasis in patients with skin types IV and V. *Clin Exp Dermatol* 2008;33(4):513–515. doi:10.1111/j.1365-2230.2008.02718.x.
52. Menter A, Korman NJ, Elmets CA et al. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2009;62:114-35.
53. Kaur M, Oliver B, Hu J, Feldman SR. Non laser UVB- targeted phototherapy treatment of psoriasis. *Cutis* 2006; 78(3): 200–203.
54. Archier E, Devaux S, Castela E et al. Carcinogenic risks of Psoralen UV-A Therapy and Narrowband UV-B Therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (Suppl. 3): 22–31
55. Archier E, Devaux S, Castela E et al. Ocular damage in patients with psoriasis treated by Psoralen UV-A therapy or Narrow Band UVB therapy: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (Suppl. 3): 32–35.

56. Gallacher M. Photonet. Quality assurance Programme for photonet. National Managed Clinical Network for Phototherapy. 2013.
57. Cohen AD, Shapiro J, Michael D et al. Outcome of “short-term” Dead Sea climatotherapy for psoriasis. *Acta Derm Venereol* (2008); 88(1):90–91. doi:10.2340/00015555-0340 .
58. Brockow T, Schiener R, Franke A, et al. A pragmatic randomized controlled trial on the effectiveness of highly concentrated saline spa water baths followed by UVB compared to UVB only in moderate to severe psoriasis. *J Altern Complement Med.*(2007); 13(7):725–732. doi:10.1089/acm.2007.7099.
59. Carretero G, Ribera M, Belichón I et al. Acitretina: guía de uso en psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2013 .<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.01.003>.
60. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ, BAD Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol.* 2010;162:952-63.
61. Dunn LK, Gaar LR, Yentzer BA et al. Acitretin in dermatology: A review. *J Drugs Dermatol.* 2011;10: 772-82.
62. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.*2008; 158(6):1345–1349. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08564.x.
63. Martín GM, Sánchez MS, Millet PU Combination of acitretin and oral calcitriol for treatment of plaque-type psoriasis. *Acta Derm Venereol* (2007); 87(5):449–450. doi:10.2340/00015 555-0290.
64. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. High-dose treatment with vitamin a analogues and risk of fractures. *Arch Dermatol.* 2010;146:478-82.
65. Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:459-77.
66. Griffiths CE. Management of psoriasis in pregnancy: time to deliver? *Br J Dermatol* 2010;163:235.
67. Nast A, Kopp I, Augustin M et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2007;299:111-38.
68. Colombo MD, Cassano N, Bellia G, & Vena GA. Cyclosporine Regimens in Plaque Psoriasis: An Overview with Special Emphasis on Dose, Duration, and Old and New Treatment Approaches. *Scientific World Journal* 2013 Jul 25;2013:805705. doi: 10.1155/2013/805705. eCollection 2013.
69. Flytström I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. cyclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 116–121.

70. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis: results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991;324:277-84.
71. Montaudie H, Sbidian E, Paul C, et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *JEADV* 2011, 25 (Suppl. 2), 12–18.
72. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 658–665.
73. Akhyani M, Chams-Davatchi C, Hemami MR, Fateh S. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the treatment of chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1447–1451.
74. Kalb RE, MD, Strober B, MD, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:824-37
75. Singh YP, Aggarwal A, Misra R, Agarwal V. Low-dose methotrexate induced pancytopenia. *Clin Rheumatol* 2007; 26:84- 7
76. Buchbinder R, Barber M, Heuzenroeder L, Wluka AE, Giles G, Hall S, et al. Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2008;59:794-9.
77. Maruani A, Wierzbicka E, Machet MC, Abdallah-Lotf M, de Muret A, Machet L. Reversal of multifocal cutaneous lymphoproliferative disease associated with Epstein-Barr virus after withdrawal of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(Suppl):S69-71.
78. Themido R, Loureiro M, Pecegueiro M et al. Methotrexate hepatotoxicity in psoriatic patients submitted to long-term therapy. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 361–364.
79. Menter A, Korman N, Elmets C et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *Am Acad Dermatol* 2009;61:451-85.
80. Mrowietz U, Jong EMGL, Kragballe K et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *JEADV* 2014, 28, 438–453.
81. Griffiths CE, Strober BE, van de Kirchhoff P. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis. *N Engl J Med*. 2010; 362:118-28.
82. Strober BE, Poulin Y, Kerdel FA et al. Switching to adalimumab for psoriasis patients with a suboptimal response to etanercept, methotrexate, or phototherapy: efficacy and safety results from an open-label study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 671–681.
83. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* (2006) 55 (4):598–606. doi:10.1016/j.jaad. 2006.05.027

84. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008; 158: 558–566
85. Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* (2008) 58 (1):106–115. doi:10.1016/j.jaad.2007.09.010.
86. Revicki D, Willian MK, Saurat JH, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C, Camez A Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* (2008) 158(3):549–557. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08236.x
87. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *JEADV* 2009, 23 (Suppl. 2), 5 – 70.
88. van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol* (2008); 159(5):1177–1185. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08771.x
89. Tying S, Gordon KB, Poulin Y et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007; 143: 719–726.
90. Reich K, Nestle FO, Papp K et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367–1374.
91. Smith CH, Jackson K, Bashir SJ et al. Infliximab for severe, treatment-resistant psoriasis: a prospective, open-label study. *Br J Dermatol* (2006); 155(1):160–169. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07316.
92. Famenini S, Wu J. The efficacy of ustekinumab in psoriasis. *Journal Drugs in Dermatology* 2013; 12 (3) 317-20.
93. Gottlieb AB, Goldminz AM. Ustekinumab for Psoriasis and Psoriatic Arthritis *J Rheumatol* (2012) ;39 Suppl 89:86–9; doi:10.3899/jrheum.120253.
94. Brezinski EA, Armstrong AW (2012) Off-Label Biologic Regimens in Psoriasis: A Systematic Review of Efficacy and Safety of Dose Escalation, Reduction, and Interrupted Biologic Therapy. *PLoS ONE* 7(4): e33486. doi: 10.1371/journal.pone.0033486. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0033486>
95. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: e1–15.
96. Moore A, Gordon KB, Kang S 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

97. Vena GA, Galluccio A, De Simone C, et al. A multicenter open-label experience on the response of psoriasis to Adalimumab and effect of dose escalation in non-responders: the Aphrodite project. *Int J Immunopathol Pharmacol* (2009); 22(1):227–233.
98. Cassano N, Puglisi GA et al. Re-induction as a possible alternative modality of dose escalation of infliximab: a prospective evaluation in a small series of psoriatic patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20: 647–650.
99. Dai W. Combination regimen of acitretin and adalimumab for moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: AB132.
100. Lee EJ, Shin MK, Kim NI. A clinical trial of combination therapy with etanercept and low dose cyclosporine for the treatment of refractory psoriasis. *Ann Dermatol* 2010; 22: 138–142.
101. Barker J, Hoffmann M, Wozel G et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol* 2011; 165: 1109–1117.
102. Downs AM. Observational case series on a group of patients with severe psoriasis who failed to respond to antitumour necrosis factor alpha biologics and switched to ustekinumab. *Br J Dermatol* 2010; 163:433–434.
103. Bissonnette R, Bolduc C, Poulin Y et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with plaque psoriasis who have shown an unsatisfactory response to etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 228–234.
104. Yamauchi PS, Mau N. Adalimumab treats psoriasis in patients previously treated with etanercept: a case series. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 158–160.
105. Gottlieb AB, Kalb RE, Blauvelt A et al. The efficacy and safety of infliximab in patients with plaque psoriasis who had an inadequate response to etanercept: Results of a prospective, multicenter, open-label study. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 642–650.
106. Pitarch G, Sanchez-Carazo JL, Mahiques L, Oliver V. Efficacy of etanercept in psoriatic patients previously treated with infliximab. *Dermatology* 2008; 216: 312–316.