

Guías clínicas chilenas para el manejo de la psoriasis

Fernando Valenzuela¹, Irene Araya², Hernán Correa³, Claudia De la Cruz⁴, Tatiana Riveros⁵, M. Pilar Valdés²

OBJETIVO

Esta guía clínica ha sido desarrollada para orientar al médico en el enfrentamiento global, seguimiento y tratamiento del paciente psoriático en las diversas formas de la enfermedad. La psoriasis es una enfermedad de presentación variable, tratada tradicionalmente con múltiples terapias con resultados positivos, pero sin que los tratamientos hayan sido sometidos a las evaluaciones y seguimientos que se exigen hoy en día. Tampoco existe literatura de la eficacia comparativa de terapias orales tradicionales versus fototerapia. Si existe literatura que avala la eficacia de tratamientos de reciente desarrollo cuyos resultados son sometidos a estándares estrictos. Además, está claramente documentado que existe una diferencia entre el “tratamiento ideal indicado” y el “tratamiento que el paciente realiza”, siendo la adherencia al tratamiento y las preferencias del paciente respecto de la modalidad terapéutica a utilizar un factor importante a tomar en cuenta. Por lo tanto, en estas guías se han incorporado las terapias tradicionales, más las terapias con respaldo basado en evidencia científica y tratando de respetar las preferencias de los pacientes.

DISCLAIMER

Esta guía clínica ha sido elaborada para asistir al médico en su toma de decisiones respecto del manejo del paciente con psoriasis. El médico debe usar su criterio para determinar cuándo y cómo aplicar estas recomendaciones, y considerar las circunstancias propias de cada paciente

e incorporar la nueva evidencia que pueda aparecer con respecto al tratamiento de la psoriasis. Estas guías no reemplazan las monografías ni otra información oficial de los tratamientos discutidos.

La adherencia a esta guía clínica no garantiza un tratamiento exitoso en todos los casos. Esta guía no debe ser interpretada como único referente de los cuidados, ni inclusiva de todas las modalidades terapéuticas, ni excluyente de otras formas de cuidados específicos para la obtención de resultados similares para esta enfermedad. La decisión final respecto de la conveniencia de una terapia específica debe ser tomada en conjunto por el médico y el paciente a la luz de las circunstancias propias de cada paciente.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad común, inflamatoria, crónica y multisistémica. Compromete principalmente la piel, anexos y articulaciones. La clínica puede ser variable, siendo la manifestación más característica placas eritematosas y descamativas, dispuestas frecuentemente en zonas visibles, lo cual afecta al paciente en sus relaciones interpersonales y calidad de vida en forma importante.

Compromete a todos los grupos etarios y ambos sexos por igual. En la población de origen caucásico la prevalencia varía entre el 2 y el 3%^{1,2,3} en otras razas es variable, siendo excepcional entre los indígenas del continente americano⁴ y australiano⁵. Diferentes estudios establecen que la prevalencia de la enfermedad en América Latina es alrededor del 1%⁶. En nuestro país no existen estudios de incidencia y prevalencia de la enfermedad en grandes grupos poblacionales. Se dispone de un estudio nacional que mostró una prevalencia de psoriasis dentro del total de consultas dermatológicas de 2,6% en la región sur y 1,8% en la zona norte de Chile⁷. Basado en los antecedentes previos es posible plantear que nuestro país presenta una prevalencia del 2% de pacientes portadores de psoriasis⁸.

¹Departamento de Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile

²Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universidad de Chile

³Servicio de Dermatología. Hospital Sytero del Rñо

⁴Clínica Dermacross

⁵Servicio de Dermatología, Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo

Correspondencia: Fernando Valenzuela Correo electrónico: fvalenzuela.cl@gmail.com Teléfono: +56 22 9788173 Dirección: Santos Dumont 999, Independencia, Santiago, Chile. Código Postal: 8380456.

Desde el punto de vista genético es una enfermedad poligénica y multifactorial, habiéndose identificado al menos 20 loci relacionados a la susceptibilidad para desarrollar psoriasis. El alelo HLA Cw*0602 ha sido relacionado en varios estudios a mayor riesgo de desarrollar psoriasis a una edad más temprana y a una enfermedad más severa^{9,10}, existiendo otro grupo de psoriáticos, sin este alelo, que presentan enfermedad de inicio más tardío y con mejor respuesta a tratamientos.

Existen diversos factores gatillantes de la psoriasis tales como: eventos estresantes, trauma, infecciones^{11,12} drogas¹³ y cigarrillo¹⁴; por otro lado la psoriasis tiende a mejorar en verano, confirmando que la luz ultravioleta es terapéutica¹⁵.

Aproximadamente el 80% de los pacientes tienen enfermedad leve o moderada, el 20% restante tiene una enfermedad moderada a severa. La severidad de la enfermedad se mide no solo por el porcentaje del área corporal comprometido (menor al 5%= leve, mayor o igual a 5% y menor al 10% =moderado y mayor al 10%= severo) sino que también por el compromiso de manos, pies, cara o genitales, en cuyo caso, a pesar de una menor área comprometida, la enfermedad puede interferir en forma importante con las actividades diarias, por lo cual pacientes con compromiso limitado de la superficie cutánea pueden presentar un impacto importante en su calidad de vida¹⁶. Un 20 a un 40% de las psoriasis se acompañan de artritis psoriática (APs). La severidad de la APs, en general, es proporcional a la extensión de la enfermedad cutánea y puede progresar a enfermedad deformante, sin embargo existen casos de compromiso articular importante sin gran compromiso cutáneo. La psoriasis se acompaña de co-morbilidades que pueden afectar aún más la calidad de vida y la sobrevida de estos pacientes^{17,18}.

En la década de los noventa se desarrolló por primera vez el concepto de "carga de enfermedad global (Global Burden of Disease concept) con el propósito de cuantificar la carga que significa el número de años perdidos por muerte prematura (concepto mortalidad) y años de vida vividos con una discapacidad (concepto calidad de vida) debidos a una enfermedad determinada¹⁹.

La percepción del paciente psoriático de la carga, tanto física como psíquica, de su enfermedad, puede ser mayor que aquella de cáncer, artritis, hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes y depresión^{16,20,21}; por lo anteriormente expuesto, es importante ofrecer una tera-

pia que induzca y mantenga la enfermedad en remisión, permitiendo al paciente disfrutar de una calidad de vida aceptable en todos sus aspectos.

COMORBILIDADES

Aunque se conoce desde hace mucho tiempo que una proporción significativa de los pacientes presentan artritis psoriática, en las últimas décadas se han agregado otras patologías que tienen mayor incidencia en los pacientes psoriáticos que en la población general²². La importancia de estos hallazgos radica en que son condiciones que no solamente contribuyen al deterioro de la calidad de vida del paciente, sino que además pueden influir en su expectativa de vida.

A lo anterior se suma la presencia de factores de riesgo, propios del estilo de vida de algunas personas, que también se dan con mayor frecuencia en los pacientes psoriáticos e influyen negativamente, tanto en la evolución de la psoriasis, como en las patologías asociadas y por ende en la salud general.

Factores de riesgo

Hábito de fumar^{14,23,24}

Consumo excesivo de alcohol²⁵

Obesidad^{22,26,27}

Asociaciones

Hipertensión arterial^{27,28,29}

Diabetes mellitus^{27,28,30,31,32,33}

Síndrome metabólico³⁴

Enfermedad cardiovascular^{35,36,37,38}

Morbilidad psicosocial: estrés crónico, depresión, ansiedad, baja autoestima^{39,40,41}

Artritis psoriática⁴²

Con el fin de disminuir el impacto de las condiciones mencionadas en el paciente con psoriasis, en la evaluación y tratamiento del mismo, deberíamos considerar los siguientes puntos:

1.- Fomentar los hábitos de vida saludables

- **Tabaquismo:** Sugerir medidas para disminuir o suprimir el hábito de fumar
- **Consumo de alcohol:** Evaluar la magnitud del consumo de alcohol y según sea el caso indicar disminución de la ingesta o derivar a especialista en salud mental
- **Sedentarismo:** Instar al paciente a realizar actividad física 3 veces a la semana por 30 minutos o más.

2.- Control del estado nutricional

Al inicio control de peso y talla con cálculo del Índice de masa corporal (IMC). En pacientes con IMC superior a 25, plantear como objetivo a mediano o largo plazo la normalización del IMC. Cuando los pasos implementados por el paciente no son eficaces, derivar a especialista

3.- Medición de la circunferencia de cintura

Se realiza a nivel de la línea media axilar, en el punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca, con una huincha plástica no deformable. Se realiza con el paciente en posición de pie, y al final de una espiración normal. Realizar al menos 2 mediciones las cuales deben ser promediadas. (valores normales <102 hombres y < 88 mujeres)

4.- Hipertensión arterial

Se recomienda efectuar varias mediciones. Se clasificará como hipertenso a personas cuyo promedio de mediciones sea mayor o igual a 140/90 mmHg. Debe ser menor de 120/80. Una medición no hace el diagnóstico excepto cuando ésta es $\geq 180/110$ mm/Hg. Si no hay factor de riesgo control anual.

5.- Diabetes mellitus

Como parte de la evaluación inicial se debe realizar una glicemia con ayuno de 8 horas

Glicemia normal < 100mg/dl. Sin factor de riesgo control cada 5 años. Con factor de riesgo cada 2 años.

Glicemia alterada en ayunas (GAA): Glicemia en ayunas ≥ 100 mg/dl y <126mg/dl, en 2 días diferentes. Si ocurre esto debe realizarse una PTGO.

Intolerancia a la glucosa (IGO): Glicemia en ayunas ≥ 100 mg/dl y glicemia a las 2 horas post carga entre 140-199 mg/dl.

Clasificación del paciente según glicemia en ayunas y a las 2h y post-carga respectivamente

- Normal <100 y < 140
- GAA 100-125 y <140
- IGO <126 y 140-199
- o • Diabetes ≥ 126 o ≥ 200

6.- Lípidos plasmáticos

Deben evaluarse al menos cada 5 años si no hay factores de riesgo; de haberlos repetir anualmente.

Colesterol total <200 mg/dL

HDL ≥ 50 mg/dL

LDL 100-120 mg/dl → sub óptimo
130-159 mg/dl → limite alto
160-189 mg/dl → alto
 ≥ 190 mg/dl → muy alto

Triglicéridos <150 mg/dL → normales
150-199 mg/dL → limite alto
200-499 mg/dL → alto
 ≥ 500 mg/dL → muy alto

7.- Síndrome metabólico

Criterios ATP III para el diagnóstico del Síndrome Metabólico: El síndrome metabólico se diagnostica con 3 o más de los siguientes criterios: (43).

- Circunferencia abdominal: hombres >102 cm, mujeres >88 cm.
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl o tratamiento farmacológico (fibratos o ácido nicotínico).
- HDL hombres < 40 mg/dl, mujeres < 50 mg/dl o tratamiento farmacológico (fibratos o ácido nicotínico).

- PA \geq 130/85 mm Hg o tratamiento farmacológico.
- Glicemia de ayuno \geq 100 mg/dl o tratamiento farmacológico.

8.- Depresión

Dado que la baja autoestima y los trastornos del ánimo están presentes en una proporción significativa de pacientes, que en el caso de la depresión puede afectar al 24% de los pacientes psoriáticos, se hace necesario indagar acerca de su condición psicológica y su relación con la enfermedad cutánea. De ser necesario se deberá derivar al paciente a un especialista en salud mental.

9.- Artritis psoriática

Se encuentra en el 6% al 40% de los pacientes con psoriasis, dependiendo de la población estudiada. Se ha reportado que la prevalencia varía de acuerdo a la severidad de la psoriasis. La detección precoz y el tratamiento agresivo previenen el daño articular, por lo que el dermatólogo periódicamente deberá buscar síntomas y signos de artritis o dactilitis, especialmente en presencia de psoriasis ungueal. Si el paciente es sintomático o hay sospecha clínica de artritis, se recomienda derivar a reumatólogo.

MORBIMORTALIDAD

Si bien la psoriasis es una enfermedad que no tiene una elevada mortalidad, existen formas graves que pueden ser fatales, por ejemplo la psoriasis eritrodérmica y la pustular generalizada^{2,3,44}.

En estos casos, la mortalidad tiene que ver principalmente con el desarrollo de falla multiorgánica, derivada de múltiples complicaciones infecciosas, cardiovasculares, renales y pulmonares^{2,3}.

Si bien la mortalidad es baja, la morbilidad por esta patología es considerable. Alteraciones psicológicas y el compromiso de la calidad de vida en los pacientes con psoriasis son muy importantes^{40,45,46}. Aproximadamente el 60% de los pacientes presenta algún grado de trastorno depresivo⁴⁰, y el 10% de los que padecen psoriasis severa tiene ideaciones suicidas⁴⁷. El rol del dermatólogo es fundamental, ya que debe detectar oportunamente estas afecciones, para su pre-

vención, orientación y derivación a especialista².

Los pacientes con psoriasis presentan una mayor frecuencia de comorbilidades en comparación con la población general: artropatía, obesidad, tabaquismo, alcoholismo, enfermedades cardiovasculares, diabetes, dislipidemias, síndrome metabólico, enfermedad inflamatoria intestinal asociada a su enfermedad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica^{2,3,48,49,50}. Existe un mayor riesgo de padecer linfomas⁵¹. Además, en la evaluación del paciente debe considerarse la presencia de patologías secundarias a tratamientos previos de la enfermedad, entre ellas cáncer de piel, hepatopatías e insuficiencia renal o pulmonar^{2,3}. Los pacientes con psoriasis moderada/severa, sobre todo en la 4ª década de la vida, presentan un riesgo mayor de padecer infarto de miocardio y la sobrevivencia disminuye 3 años para el hombre y 4 años para la mujer como consecuencia de eventos cardiovasculares^{52,53,54,55,56}.

DIAGNÓSTICO

La psoriasis es una enfermedad de diagnóstico eminentemente clínico. Sus características clínicas y la localización de la lesiones, son los criterios más relevantes para el diagnóstico de la enfermedad. La biopsia de piel que confirma el diagnóstico clínico no se considera imprescindible.

1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La psoriasis se caracteriza por la aparición de placas eritematoescamosas, de preferencia en superficies extensoras, bien delimitadas y con distribución habitualmente simétrica. Puede afectar piel, mucosas, cuero cabelludo y uñas, además de las articulaciones.

Los síntomas asociados son: prurito, ardor, dolor, además de fisuración y sangrado leve de las lesiones.

I. Patrones clínicos de presentación:

En un mismo paciente se pueden combinar distintas formas de presentación de la psoriasis.

a. Psoriasis en placas: forma más frecuente, correspondiendo al 80% del total de los casos, placas bien definidas, simétricas, mayor a 1 cm de diámetro, ubicadas de preferencia en superficies extensoras de extremidades, tronco, cuero cabelludo y región sacra. Las escamas

son gruesas y blanquecinas, de forma irregular, redonda u oval.

b. Psoriasis en gotas: pequeñas pápulas eritematoescamosas de 1 a 10 mm de diámetro, con escama fina. Compromete generalmente tronco y extremidades. Es más común en jóvenes y representa menos de un 2% de los pacientes con psoriasis. Puede ser precedida por una infección por *Streptococo Beta hemolítico grupo A*, 2 a 3 semanas previas al inicio del cuadro.

c. Psoriasis eritrodérmica: es una forma grave de la enfermedad que puede comprometer la vida. Un 20% de las eritrodermias en general corresponden a psoriasis. Se presenta como eritema generalizado (cara, tronco, extremidades) con escamas finas. Puede desarrollarse de forma gradual desde una psoriasis en placa, o bien aparecer de forma súbita. Presenta compromiso del estado general, dificultad para el control de la temperatura corporal y mantener el equilibrio hidroelectrolítico.

d. Psoriasis pustulosa: forma poco común de psoriasis. Aparición de pústulas estériles de evolución aguda, subaguda o crónica. Puede tener manifestaciones sistémicas asociadas.

• **Generalizada:**

1. Psoriasis pustulosa generalizada: variante aguda de psoriasis, generalmente precedida por otras formas de enfermedad. Se produce una erupción generalizada de pústulas de 2-3 mm sobre base eritematosa de inicio brusco. Se asocia a compromiso del estado general y fiebre. Las complicaciones pueden ser potencialmente mortales: sobreinfección bacteriana, sepsis, deshidratación. Tras varios días se produce resolución de pústulas y descamación extensa.

2. Psoriasis pustulosa exantemática: erupción aguda generalizada de pústulas pequeñas, aparición brusca, desaparece en días. Posterior a infección viral o por medicamentos. Sin síntomas sistémicos.

3. Psoriasis pustulosa anular: variante infrecuente de psoriasis pustulosa. Se presentan pústulas sobre eritema en forma de anillo. Las lesiones se expanden de forma centrífuga, con curación central. A veces presentan compromiso del estado general y fiebre.

• **Localizada:** palmo plantar.

II. Localizaciones especiales de las lesiones.

a. Psoriasis de cuero cabelludo: puede ser la primera manifestación o única localización de la psoriasis. Se presenta hasta en un 80% de los pacientes con psoriasis. Son placas eritematoescamosas localizadas o difusas. Con escamas gruesas que sobrepasan la línea de implantación del cabello. Se asocia a prurito.

b. Psoriasis ungueal: Puede ocurrir en todos los subtipos de psoriasis. Raro en ausencia de enfermedad cutánea. Los pacientes con psoriasis presentan psoriasis en uñas de las manos en un 50% y un 35% tiene psoriasis en uñas de los pies. La incidencia aumenta con la edad, duración y extensión de la enfermedad y con la presencia de artritis psoriática (sobre 90%).

c. Psoriasis palmo plantar: pustulosa, formas mixtas o fisurada (diagnóstico diferencial de eczema de mano). Pústulas palmo plantares mezcladas con máculas pardo-amarillentas y placas eritematoescamosas. Puede ser una manifestación única o acompaña a psoriasis vulgar. Más frecuente en adultos, tiene un curso crónico con remisiones y exacerbaciones. A veces se asocia con lesiones óseas inflamatorias estériles: Síndrome de SA-PHO (sinovitis, acné, hiperostosis, osteítis).

d. Psoriasis invertida, incluye “psoriasis del pañal”: es una forma de psoriasis que afecta pliegues. Las placas suelen ser eritematosas, brillantes, de límites bien definidos, con descamación mínima. Compromete región axilar, genital, perineal, interglútea e infra mamaria.

2. EVALUACION DEL PACIENTE

La evaluación del paciente, debe ser realizada por un médico dermatólogo y consta de tres pasos:

- Historia y examen físico completos.
- Laboratorio.
- Exámenes complementarios.

La anamnesis del paciente debe ser detallada, incluyendo antecedentes personales, familiares, medicaciones concomitantes, etc. Se debe realizar además un examen físico completo de piel y mucosas.

Dentro de la evaluación del paciente se debe medir la circunferencia abdominal, el índice de masa corporal, y medición de presión arterial^{57,58,59}. Todo esto permite

complementar el diagnóstico de síndrome metabólico asociado y seguir la evolución de éste durante el transcurso de la enfermedad.

El diagnóstico es eminentemente clínico, sin embargo, debe acompañarse de una evaluación de laboratorio para descartar comorbilidades y hacer el diagnóstico diferencial^{60,61}

- Hemograma completo y velocidad de eritrosedimentación.
- Glicemia
- Función hepática
- Perfil lipídico
- Función renal (creatininemia)

Los exámenes complementarios se realizan en casos especiales en que haya sospecha clínica de cuadros concomitantes y/o exacerbantes de psoriasis o para tamizaje previo a tratamiento sistémico o de seguimiento del mismo.

- Cultivos faríngeo, nasal y perianal
- ASTO/ASO
- Examen micológico de uñas
- Ecografía abdominal
- Psicodiagnóstico
- VDRL cuantitativa
- Serología para hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C
- Serología para HIV
- Factor reumatoideo
- Anticuerpos antinucleares
- Radiografías de las articulaciones afectadas en caso de sospecha de artritis psoriásica
- Radiografía de tórax
- Intradermorreacción de Mantoux/PPD o quantiferon en centros con examen disponible.
- Biopsia hepática
- Biopsia de piel

La biopsia de piel sólo se realiza para descartar alguna otra posibilidad diagnóstica, en caso de localizaciones especiales, fracaso reiterado de tratamiento o requerimiento médico legal.

EVALUACIÓN DE SEVERIDAD

Con el fin de definir la modalidad terapéutica para un paciente determinado y evaluar su evolución, resulta útil emplear algunas de las herramientas disponibles para cuantificar la severidad de la enfermedad. En el caso de la psoriasis vulgar disponemos de una evaluación clínica que considera los signos clínicos y su correspondiente extensión. Además, una evaluación que mide el impacto de la enfermedad en el paciente, y en especial cuanto afecta su calidad de vida.

• **BSA:** en la práctica clínica el método más usado es la determinación de la superficie corporal comprometida (Body Surface Area, BSA por su sigla en inglés). Para su ejecución se considera que la palma de la mano del paciente, desde la muñeca hasta la punta de los dedos, equivale a 1% de la superficie corporal.⁶²

• **PASI:** el segundo método clínico de medición incluye no solamente la extensión de las lesiones, sino que también aspectos cualitativos de las mismas, como son el eritema, la descamación y la induración. Conocido como Índice de área y severidad en psoriasis, PASI por su sigla en inglés, es ampliamente utilizado en ensayos clínicos, pero también resulta muy útil en la práctica diaria, especialmente cuando se está utilizando tratamientos sistémicos. Para cada uno de estos parámetros se cuantifica por separado la cabeza, el tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores. Se genera un índice que va de 0 a 72.⁶³

Cuando se evalúa la mejoría de la enfermedad, se habla con frecuencia de remisión PASI 75 o PASI 90 para referirse al hecho que las lesiones, según el índice PASI, han disminuido 75% o 90% respectivamente, con respecto a la evaluación inicial⁶⁴.

• **DLQI:** sigla en inglés de lo que se conoce como Índice de calidad de vida en Dermatología. Se refiere a la percepción que tiene el paciente del impacto de la enfermedad en su calidad de vida y especialmente las limitaciones a su vida diaria, en los últimos 7 días, producto de la enfermedad. Consta de 10 preguntas que determinan un índice que va de 0 a 30.^{65,66}

Criterios de severidad

En la literatura no hay consenso respecto a los valores de los índices señalados para clasificar la severidad. Tampoco hay unanimidad de opinión en los ensayos clínicos

que es cuando más se usan todos estos criterios. Es por ello que, con el fin de facilitar la práctica clínica dermatológica, si estamos usando sólo el BSA, sugerimos la siguiente pauta:

- Psoriasis leve menor que 10%
- Psoriasis moderada 10% a <20%
- Psoriasis severa 20% o más

En algunas ocasiones la especial ubicación o distribución de las lesiones hacen que el BSA no sea una fiel expresión del grado de afectación del paciente y en ese caso será de mucha utilidad incorporar el PASI y el DLQI en nuestra evaluación. Es lo que hacen los ensayos clínicos y en ese caso definen psoriasis severa de acuerdo a lo que se conoce como la regla de los 10: BSA \geq 10, PASI \geq 10, DLQI \geq 10.⁶⁷

MODALIDADES TERAPEÚTICAS TÓPICAS Y SISTÉMICAS

• Tipos de tratamientos disponibles/ Consideraciones generales

Para definir cuál es la mejor opción terapéutica debemos considerar distintas variables siendo la extensión de las lesiones la más importante. Acorde a nuestras guías consideraremos aquellos pacientes con una BSA menor a 10 como candidatos a terapia tópica, mientras que aquellos con una BSA mayor a 10 deberán ser considerados para terapia sistémica ya sea con fototerapia, agentes sistémicos no biológicos o biológicos.^{68,69,70}

A) Terapéutica tópica/local

El tratamiento tópico está indicado como terapia única en la psoriasis vulgar leve (BSA menor a 10), y como complemento de otros tratamientos en psoriasis más extensas o severas.

Se presentan los medicamentos existentes, con su posología habitual, eficacia y efectos colaterales (Tabla N°1).^{68,69,71,72}

La tabla 2 hace mención a las terapias complementarias que es posible utilizar en el tratamiento de los pacientes psoriáticos.

B) Terapéutica sistémica

Aproximadamente el 20 a 30% de los pacientes con psoriasis requerirá fototerapia o terapéuticas sistémicas. Acorde a nuestras guías, hemos definido lo anterior con

una BSA mayor o igual a 10.

Del mismo modo debemos considerar su uso en pacientes con psoriasis leve a moderadas que no responden a terapia tópica, o bien que presentan la enfermedad en áreas de alto impacto que conlleva a estos pacientes al deterioro de su calidad de vida.^{68,69,79}

B.1 TERAPÉUTICA SISTÉMICA NO BIOLÓGICA.

A pesar de la irrupción de los fármacos biológicos en el panorama actual de la terapéutica en psoriasis, los cuales han significado una opción adicional de alta eficacia y potencialmente menos toxicidad hepática, renal y a nivel de médula ósea, los agentes sistémicos tradicionales continúan ocupando un lugar importante en el tratamiento de la enfermedad, dada la posibilidad de administración oral y a su bajo costo. Dentro de éstos, el metotrexato continúa siendo el agente sistémico más usado a nivel mundial en el tratamiento de la psoriasis y es el fármaco sistémico de primera elección en psoriasis moderada a severa.^{79,80,81} (Tabla 3)

B.2 FOTOTERAPIA:

Fototerapia se refiere al uso de radiación ultravioleta en sus diferentes longitudes de onda. La radiación ultravioleta forma parte del espectro de radiaciones electromagnéticas emitidas por el sol; se trata de una radiación no ionizante cuyo nivel de energía es inversamente proporcional a su longitud de onda y grado de penetración en la piel. Para uso terapéutico disponemos de la Radiación Ultravioleta B (290-300nm), que se ha dejado de usar por su alta energía y capacidad de producir quemaduras y se ha reemplazado casi completamente por la radiación ultravioleta B de banda angosta (310-313nm). Esta penetra hasta la unión dermo-epidérmica con mucha mejor tolerancia. Disponemos también de radiación ultravioleta A (320-400nm), que penetra profundamente hasta la dermis y que en psoriasis se usa combinada con la ingesta de psoraleno y se denomina fotoquimioterapia (PUVA). También se puede combinar con psoraleno tópico en forma de crema loción o baño denominándose PUVA localizada⁹³. Últimamente se han agregado nuevas terapias localizadas en base a Radiación ultravioleta B potenciada, como por ejemplo el láser o lámpara excimer, ambos de 308nm pero este último con radiación colimada como todo láser^{94,95}. La fototerapia sigue siendo hoy en día una terapia útil en psoriasis moderada

Tabla 1. Terapéutica tópica de primera elección, eficacia terapéutica comprobada

Tipo	Drogas principales	Dosis y frecuencia aplicación	Forma farmacéutica	Eficacia terapéutica	Efectos colaterales	Observaciones
Corticosteroides 68,69,71,72						
Potencia baja CLASE VI y VII	Hidrocortisona, Desonida 0,05%	Dos veces por día	Cremas, ungüentos, lociones	+ / ++	+	Pliegues, cara
Potencia moderada CLASE III -V	Mometasona furoato, desonida, V. de Betametasona y otros	Dos veces por día			Atrofia, estrías, telangectasias Evitar uso en cara	Taquifilaxia
Potencia elevada y muy elevada. CLASE I y II	Clobetasol, betametasona dipropionato y Otros.	Hasta dos veces día. Considerar Terapia en pulsos			Atrofia, estrías, telangectasias taquifilaxia Evitar uso en cara	Taquifilaxia
Alquitranes: 68,71,72	Alquitrán de hulla (coaltar)	Una vez por día.	Gel, champú loción.	++	++	Escasa aceptación cosmética. Restringido en Chile *
Derivados Vit. D 68,73 FDA categoría C	Calcipotriol, Tacalcitol, Calcitriol.	Dos veces por día.	Crema, loción capilar y ungüento	++ / +++	+	En Chile sólo ungüento de calcipotriol
Asociación calcipotriol con betametasona 68,73,74,75,76	Asociación calcipotriol con betametasona	Una vez al día.	crema y gel	+++ / ++++	+	Eficacia y seguridad Hasta 52 semanas.
Inhibidores de la calcineurina ⁶⁸	Tacrolimus Pimecrolimus	Dos veces al día	Ungüento al 0,1 y 0,03% Crema al 1%	+	+	Se usa en cara y pliegues. Irritante leve
Antralina ^{68,71,72} FDA Categoría C	Ditranol	Una vez al día en contacto corto de 20 a 30 minutos gradual hasta 2 horas	Ungüento al 1% hasta 2%	++	Irritación cutánea. Mancha piel adyacente, uñas y ropa con la que contacta.	Se sugiere proteger piel periférica con pasta lassar

+ Mínima. ++ Leve. +++ Moderada. ++++ Alta

*En relación al alquitrán de hulla (coaltar), en Chile el organismo regulador (Instituto de Salud Pública), al igual que la FDA y la EMEA, prohíben su uso con fines cosméticos, pero aprueba su uso con fines médicos cuando la concentración es menor o igual al 5%.⁷⁷

Tabla 2. Terapéutica complementaria (mejora el confort del paciente, favorece la acción terapéutica y reduce los efectos secundarios de otros medicamentos, poca eficacia por sí mismos)^{71,78}

Tipo	Drogas principales	Dosis y frecuencias de aplicación	Forma farmacéutica	Eficacia terapéutica	Efectos colaterales	Observaciones
Emolientes ^{71,78}	Vaselina y otros	Una o varias veces al día	Cremas, ungüentos	+	—	—
Queratolíticos ^{68,78}	Ácido salicílico Urea	1 al 8% 5 al 20%. Una vez por día.	Loción, crema, pomadas, champú	+	+	Precaución en niños por absorción sistémica de ácido salicílico.

+ Mínima. ++ Leve. +++ Moderada. ++++ Alta

Cabe hacer notar que aunque el uso de emolientes y queratolíticos no cuenta con estudios randomizados de efectividad en psoriasis, pero su uso regular disminuye la descamación, mejora el prurito y optimiza el uso de las terapias sistémicas, especialmente la fototerapia.^{68,71}

Tabla 3. terapéutica sistémica no biológica.

Tipo, características	Eficacia	Riesgos	Contraindicaciones	Observaciones
METOTREXATO <small>68,69,79,80,81,82,83</small>	Estándar comparativo de eficacia terapéutica. Reduce PASI 75 en el 60% de los casos. Reduce severidad un 50% por lo menos en 75% de los casos. Dosis: vía oral o parenteral semanal 7,5 a 25 mg/sem Pediatria: 0,2-0,4 mg/kg/sem. <i>Grado de Evidencia: A.</i> Categoría X FDA en el embarazo.	Embriopatía Mielosupresión Hepatotoxicidad: • Aguda: infrecuente • Crónica: exige control Fibrosis pulmonar Alteraciones gastrointestinales Fatiga Infecciones, linfomas	Absolutas: Embarazo, lactancia Cirrosis, hepatitis e infecciones activas. Insuficiencia hepática Vacunas a virus vivos Relativas: Insuficiencia hepática y renal. Alteraciones Hematológicas Inmunodeficiencias Alcoholismo Drogas hepatotóxicas Diabetes mellitus	VO o parenteral semanal. Monoterapia o combinado. 2 grupos pacientes: alto y bajo riesgo. Exige controles seriados*. Eventual biopsia hepática con 3,5 a 4 grs. acumulado. Interacciones medicamentosas: ingesta de AINE aumenta toxicidad. Otras interacciones: Múltiples drogas. Evitar consumo alcohol. Suplementar Ácido fólico 1 mg/día 5 días o 5 mg x semana 48 horas después de la ingesta de metotrexato.
CICLOSPORINA <small>69,79,81,84,85,86,87</small>	Reduce PASI 75 en el 70% de los casos. Muy eficaz en remitir patología incluso en formas severas. Dosis: 2,5 a 5 mg/kg/d en dos tomas. <i>Grado de Evidencia: A.</i> FDA categoría C.	Hipertensión Nefrotoxicidad Inmunosupresión Linfomas. Cáncer piel no melanoma Hipertrofia gingival Hipertricosis	Absolutas Hipertensión no controlada Alteraciones renales Antecedentes malignidad Relativas <18 y > 64 años. Hipertensión controlada Hepatopatía Embarazo, lactancia Infección activa, alcoholismo, inmunodeficiencia Medicación nefrohepatotóxica, vacunación con virus atenuados.	Se sugiere uso intermitente. (6 meses a 2 años) por nefrotoxicidad irreversible Monoterapia o Combinado. Control de PA. Controles de laboratorio periódicos: función renal, uremia, creatinemia electrolitos y clearance creatinina. Interacciones medicamentosas: múltiples en relación al citocromo P450. No ingerir con jugo de pomelo.
ACITRETIN <small>69,79,88,89,90</small>	Eficacia leve como monoterapia. Primera elección psoriasis palmoplantar Comenzar dosis bajas: 0,3 mg/kg/d y aumentar dosis según respuesta. <i>Grado de Evidencia: A.</i> FDA categoría X.	Teratogenicidad Muerte fetal Xerosis mucocutánea Alopecia difusa Hiperlipidemia Hipertrigliceridemia Elevación de las transaminasas.	Absolutas Embarazo hasta tres (3) años de suspendida la droga, lactancia. Relativas: Dislipidemia, hepatopatía, alcoholismo. Pediatria: controles radiológicos del esqueleto en tratamientos prolongados.	Uso prolongado, monoterapia. Interacción con otros retinoides sistémicos, suplementos vitamina A, metotrexato, tetraciclinas. Uso en combinación: tópicos, fototerapia y biológicos. Controles periódicos de pruebas hepáticas y triglicéridos.
RePUVA ^{91,92}	Muy eficaz Indicado en psoriasis resistentes a otras terapias	Riesgos combinados PUVA y acitretin	Descritas para PUVA y acitretin	Se recomienda disminuir dosis de PUVA y acitretin según tolerancia.

*Dada la situación epidemiológica actual en Chile, es conveniente antes de iniciar terapia con agentes sistémicos inmunosupresores, descartar la presencia de una tuberculosis (TBC) activa o latente a través de una historia clínica personal y de contactos del paciente, así como la solicitud de Radiografía de tórax y PPD. De no estar disponible este último, se sugiere solicitar Quantiferon TB o Elispot⁷⁰

a severa. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la proliferación y aumento de la maduración de queratinocitos, en la disminución de la angiogénesis, en la inducción de apoptosis de infiltrados inflamatorios, así como también del viraje de la expresión de infiltrados de Th1 y Th17 a Th2. Esto junto a la depleción de células de Langerhans induce inmunosupresión^{93,96,97,98}. El psoraleno se une a las bases del DNA y al foto activarse con la UVA induce detención efectiva del ciclo celular^{93,96,97}.

Al indicarse la fototerapia, en todo paciente debe consignarse la edad, tipo de piel, historia previa de cáncer de piel y de fotosensibilidad. En caso de foto quimioterapia, debe evaluarse función hepática y renal y en todo paciente deben estudiarse y tratarse las comorbilidades existentes.

Las unidades de fototerapia deben ser constantemente mantenidas con mediciones exhaustivas de su nivel de irradiancia, lo que permitirá definir la dosis según el tiempo de exposición. El personal a cargo debe ser entrenado en el correcto funcionamiento de las máquinas, así como en el trato con el paciente y en detectar cualquier efecto adverso producto del tratamiento. Estos son eritema persistente, quemadura con ampollas, prurito y en caso de PUVA náuseas. El control con el médico foto terapeuta será cada 12 sesiones o en el momento de detectarse alguna complicación. Todo paciente debe estar enterado del tipo de tratamiento que realizará, los resultados esperables y sus posibles efectos adversos. Antes de iniciar la terapia debe firmar el consentimiento informado.

Los pacientes deben ingresar con la piel limpia (sin productos tópicos), con lentes y protección genital (varones).

En UVB banda angosta, la dosis de inicio se calcula según el fototipo y los incrementos generalmente son del 10%-15% de la dosis anterior y se corrigen según la tolerancia del paciente. La frecuencia será en base a la extensión de las lesiones y la disponibilidad del paciente, pero normalmente acuden en un régimen de 2-4 veces a la semana, idealmente en días separados. Se debe llevar un registro de asistencia y de dosis acumulada^{97,99}. En general se requieren entre 20 a 30 sesiones para obtener aclaramiento de las lesiones en caso de UVB banda angosta y en caso de PUVA entre 15 y 25 sesiones⁹⁸; si luego de 30 sesiones no se observa cambio, se considera que el tratamiento no funciona⁹⁹.

Al término del tratamiento el paciente debe recibir un informe donde conste la tolerancia al tratamiento, su

resultado expresado en porcentaje de mejoría del BSA y/o PASI y la dosis acumulada en J/cm². Esto es muy importante dado que el riesgo de cáncer de piel no melanoma aumenta considerablemente al sobrepasar las 250-300 sesiones de PUVA, o los 2000 j/cm² según el foto tipo^{98,99,100}. No se ha comprobado que aumente el riesgo de melanoma^{99,100}.

El riesgo en caso de la fototerapia con UVB de banda angosta es teórico y está aún en evaluación⁹⁹.

El riesgo de catarata a largo plazo es despreciable si se exige el uso de protección ocular dentro de la cabina y las 8 horas posteriores en caso de ingesta de psoraleno⁹⁹.

Debe evitarse el uso combinado con otras terapias inmunosupresoras como ciclosporina, ya que aumentaría el riesgo de cáncer de piel. Sin embargo se puede asociar a terapia tópica como esteroides y derivados de la vitamina D; en ese caso, esta debe aplicarse luego de a lo menos media hora de terminada la sesión^{98,99}.

El uso combinado con retinoides y específicamente con acitetrin oral, mejora la respuesta y alarga el período libre de enfermedad tanto en PUVA (RE-PUVA) como en fototerapia B de banda angosta^{98,101,102}.

Existen algunos estudios que avalan el uso combinado de fototerapia con UVB banda angosta más biológicos, cuando éstos han perdido efectividad o para mejorar su respuesta¹⁰³. (Tabla 4)

B.3 TERAPIA BIOLÓGICA

Introducción

Los agentes biológicos en psoriasis son proteínas recombinantes producidas en distintas líneas celulares que buscan interrumpir vías de inflamación. Ellos difieren en su mecanismo de acción, eficacia y seguridad, sin embargo, comparten múltiples variables clínicas, por lo que serán vistas en conjunto. Estos medicamentos han sido estudiados tanto en psoriasis como en artritis psoriática. En Chile, contamos con 3 tipos de biológicos clasificados según su mecanismo de acción: a) Agentes anti TNF-α: Etanercept, Infliximab y Adalimumab. b) Agentes anti IL 12/23: Ustekinumab y c) Agentes anti IL 17: Secukinumab

Indicaciones^{8,52,104,105}

Estos fármacos están indicados en psoriasis en placa

Tabla 4. Tabla comparativa fototerapia

Tipo, características	Eficacia	Riesgos	Contraindicaciones	Observaciones
UVB BANDA ANGOSTA 310-313nm Tubos TL-01	Induce remisiones en el 80% de pacientes. Primera elección en embarazo y niños Respuesta menor en placas gruesas	Agudos Quemaduras (+), erupciones luminicas. Crónicos Fotoenvejecimiento Carcinogénesis: muy bajo riesgo.	Absolutas: Fotosensibilidad UVB, melanoma Xeroderma pigmentoso Lupus eritematoso sistémico Relativas: Drogas fotosensibilizantes, fotodaño severo sin/con cáncer no melanoma	Tratamientos 2- 3veces/ semana Pulsos de 24 sesiones Remisión 35% a 12m ^{99,101} PASI 75 38-100% ⁹⁴ Monoterapia: sí. Puede combinarse: con corticoides tópicos, calcipotriol biológicos y acitretin ^{97,98,102,103} Riesgo a largo plazo: bajo ^{99,100}
PUVA UVA 320-400nm + Oxoraleno oral 0.4 a 0.6 mg/kg peso 1 a 2 hrs antes con estómago lleno Categoría C	Induce remisiones en 80 al 90% de pacientes. Se requieren menos sesiones efecto más prolongado. Indicado en placas más gruesas y más extensas	Agudos Náuseas, vómitos, prurito, malestar general, cefaleas hiperpigmentación Crónicos fotoenvejecimiento, Riesgo carcinogénesis: mayor que UVB ba >250 tratamientos >2000 J/cm2 ⁸	Absoluta: Fotosensibilidad UVA, embarazo-lactancia, Melanoma Xeroderma pigmentoso LES Insuficiencia hepática Relativa: Drogas fotosensibilizantes, fotodaño severo sin/con cáncer no melanoma, hepatopatía, intolerancia 8 MOP, menores de 12 años,	Tratamientos 3-4veces/semana Pulsos de 24 sesiones Remisión 48% a 12m ^{99,101} PASI 75 78-100% (94) Monoterapia: sí. Puede combinarse acitretin ^{99,101,102} Riesgo a largo plazo: cáncer no melanoma, Riesgo de melanoma controversial ^{97,98,99,100}
PUVA tópico Oxoraleno 0,1% crema o loción 30 min antes ^{93,99}	Induce remisión 77% de pacientes ^{94,95} Psoriasis palmo plantar Niños con psoriasis generalizada	Agudos: Aumenta los riesgos de quemadura, hiperpigmentación Crónicos: no se ha descrito carcinogénesis	Absoluta: LES, porfiria, xeroderma pigmentoso Relativa: Fototipo claro Se puede usar en: Insuficiencia hepática niños< 12 años Intolerancia a oxoraleno oral	2o3 veces/semana Pulsos 30 sesiones Remisión 3-12m ⁹⁸ En general monoterapia Exige una infraestructura acorde.
Láser o lámpara excimer 308nm	Induce remisiones laser 70% lámpara 59% ^{94,95} placas recalcitrantes estables <10% superficie corporal	Agudo: quemaduras ampollas prurito hiperpigmentación	Absoluta: Fotosensibilidad Melanoma Xeroderma pigmentoso LES	Tratamientos 2 o 3 veces a la semana Pulsos 12 sesiones Remisión 3-6 meses ^{94,95}

moderada a severa (PASI ≥ 10 , BSA $\geq 10\%$ y/o DLQI ≥ 10) que cumpla con al menos, alguna de las siguientes características:

- Pacientes con contraindicación, intolerancia o falta de respuesta al menos a dos de los fármacos sistémicos clásicos y/o fototerapia
- Pacientes con enfermedad grave o inestable (ej psoriasis eritrodérmica o pustular generalizada)

Monitoreo^{52,104,105}

- Anamnesis y examen físico completo para descartar infecciones activas, tuberculosis latente y cáncer previo o actual (se permite el uso de biológicos sólo en pacientes con historia de carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular o carcinoma de cuello de útero in situ después de 5 años de seguimiento).
- Tamizaje de TBC latente incluye: Historia personal y familiar (contactos) de TB, examen físico, radiografía de tórax y PPD (que se considera positivo >5mm induración) o IGRA (Quantiferon TB o Elispot). En pacientes

vacunados con BCG, se prefiere el tamizaje con IGRA ya que puede falsear resultados de PPD

- Exámenes de laboratorio: hemograma-VHS, pruebas hepáticas, perfil bioquímico, creatininemia, orina completa, test de embarazo, detección de infección por hepatitis B (HBsAg), detección de infección por hepatitis C, detección de infección por VIH, otras infecciones crónicas o latentes según zona geográfica y prevalencia
- Evaluación de Insuficiencia cardiaca (en candidatos a terapia anti TNF)
- Historia previa personal o familiar primer grado de enfermedad desmielinizante (en candidatos a terapia anti TNF)
- Historia de enfermedades autoinmunes.

Contraindicaciones Absolutas

- Infección activa no tratada
- Hepatitis crónica por virus hepatitis B
- Tuberculosis activa o latente no tratada

- Insuficiencia cardíaca capacidad funcional III o IV según NYHA (anti TNF)
- Neoplasias
- Enfermedades desmielinizantes (anti TNF)

Contraindicaciones Relativas

- Historia de infecciones recurrentes, o condiciones médicas que predispongan a infecciones recurrentes
- Embarazo y lactancia (evaluar riesgo vs beneficio)

Inmunizaciones^{52,106}

Previo al inicio del tratamiento se aconseja la vacunación acorde con las patologías prevalentes según la región geográfica ya que durante el tratamiento está prohibido el uso de vacunas a virus vivos (sarampión, parotiditis, rubéola, varicela, fiebre amarilla, tifoidea oral) y vacunas con agentes vivos atenuado (herpes zoster, BCG, influenza inhalatoria). Las vacunas con toxinas partículas antigénicas, como antitetánica y antineumocócica, no están contraindicadas, y cuentan con eficacia aceptable.

Previo a la terapia biológica se recomienda la inmunización para:

- Influenza
- Varicela (en pacientes sin evidencia infección previa)

- Herpes zoster (en mayores de 50 años)
- HPV (en adolescentes, aún por determinar la edad máxima)
- Hepatitis A y B
- Neumocócica

Durante la terapia biológica se recomienda el uso de las siguientes vacunas:

- Influenza inactivada
- Neumocócica

Otras inmunizaciones y esquemas deben ser discutidas con especialista en infectología para determinar el beneficio y potenciales riesgos.

Seguimiento^{52,104,105}

Se recomienda el control clínico mensual durante los primeros 3 meses y luego cada 3 meses, descartando principalmente infecciones. Dentro de los exámenes de laboratorio se recomiendan cada 3 meses: hemograma VHS, perfil bioquímico (incluyendo glicemia), perfil hepático, creatinemia, orina completa y pruebas de embarazo. Se aconseja además tamizaje TB (PPD o IGRA), Rx tórax, y tamizajes HIV y hepatitis por VHB y VHC anuales. (Tabla N° 5 y 6)

Tabla 5. Biológicos disponibles en Chile con énfasis en eficacia ^{52,104,105,107,108}

Nombre (nombre comercial)	Propiedad de molécula	Mecanismo de acción	Tasa de respuesta	Vía de administración	Régimen
Etanercept (Enbrel®)	Proteína de fusión humana Ac receptor	Agentes anti TNF α	49% PASI-75 12 sem	SC	50 mg bisemanal por 12 sem Luego 50 mg semanales En pacientes de 4 a 17 años, dosis de 0,8 mg/kg.
Infliximab (Remicade®)	Ac monoclonal Quimérico (murino-humano)		80% PASI-75 10 sem	EV	5 mg/Kg (en 2-3 hrs) Semanas 0,2,6 Después 3 o 5 mg/Kg c/ 6-8 semanas
Adalimumab (Humira®)	Ac monoclonal recombinante humano		71% PASI-75 12 sem.	SC EV	80 mg 1ª semana 40 mg 2ª semana luego 40 mg c/ 2 semanas. Pacientes pediátricos dosis de 0,8 mg/kg.
Ustekinumab (Stelara®)	Ac monoclonal humano	Unión a subunidad 40p de IL-12 e IL-23	67 (45 mg) - 76% (90mg) PASI-75 12 sem	SC	Peso < 100 kg: 45 mg semanas 0 y 4, después c/12 semanas. Peso > 100 kg: 90 mg semanas 0 y 4, después c/12 semanas.
Secukinumab (Cosentyx®)	Ac monoclonal humano	Agente anti IL 17A	81.6% PASI-75 12 sem	SC	300 mg semanales por el primer mes (0 a 5ta semana) Luego 300 mg mensuales

Tabla 6. Biológicos disponibles en Chile con énfasis en seguridad^{52,104,105,107,108}

Nombre	Categoría FDA	Reacciones adversas más frecuentes (>2%)
Etanercept (Enbrel®)	B	Reacciones en el sitio de inyección Cefalea Infecciones respiratorias altas Diarrea Prurito
Infliximab (Remicade®)	B	Infecciones respiratorias altas Reacciones infusionales agudas (náuseas, fiebre) Cefalea Infecciones Prurito Elevación de transaminasas
Adalimumab (Humira®)	B	Reacciones en el sitio de inyección Cefalea Infecciones respiratorias altas Diarrea
Ustekinumab (Stelara®)	B	Reacciones en el sitio de inyección Infecciones respiratorias altas Fatiga Cefalea Prurito
Secukinumab (Cosentyx®)	B	Reacciones en el sitio de inyección Cefalea Infecciones respiratorias Candidiasis no complicadas Prurito

Determinación de éxito o fracaso de terapia^{52,104,105}

Después de iniciada la terapia, el paciente al sexto mes de tratamiento debería tener al menos una reducción del 75% de su PASI inicial (PASI75), respuesta que se considera exitosa. Si el paciente ha disminuido su PASI entre un 50-75%, pero ha mejorado su calidad de vida –medido como una disminución del DLQI en al menos 5 puntos– también se declara esta terapia exitosa y se mantiene. Si el paciente tiene una disminución de PASI menor al 50% del inicial, o presenta respuestas menores a PASI75 pero sin una mejoría notoria de su calidad de vida, se debe intentar una o más de las siguientes estrategias de tratamiento:

- aumentar la dosis de la terapia biológica
- disminuir los intervalos entre las dosis
- agregar terapia tópica (como corticoides y/o inhibidores tópicos de calcineurina)
- agregar terapia sistémica (como metotrexato o fototerapia)

Siempre se prefiere mantener el biológico sumando estas estrategias, ya que al suspender, aumenta la posibilidad de anticuerpos neutralizantes y menor efectividad de ese agente, u otro agente biológico en el futuro. Se debe esperar respuesta exitosa en los mismos términos ya explicados en los siguientes 3 a 6 meses. Si nuevamente no se logran los objetivos del tratamiento, se declara fracaso y se debe hacer un cambio en la terapia.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Cirugía electiva^{109,110}

Antes de una cirugía electiva se recomienda, a un tiempo acorde a la vida media del producto, suspender la terapia biológica, para luego reiniciarla una vez terminado el proceso de cicatrización y habiendo excluido infecciones operatorias.

Medicamento	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Ustekinumab	Secukinumab
Vida media	3-5 días	8-9 días	14-19 días	21 días	22-31 días
Suspensión sugerida	2 semanas	4-8 semanas	4-6 semanas	12 semanas	Sin recomendación

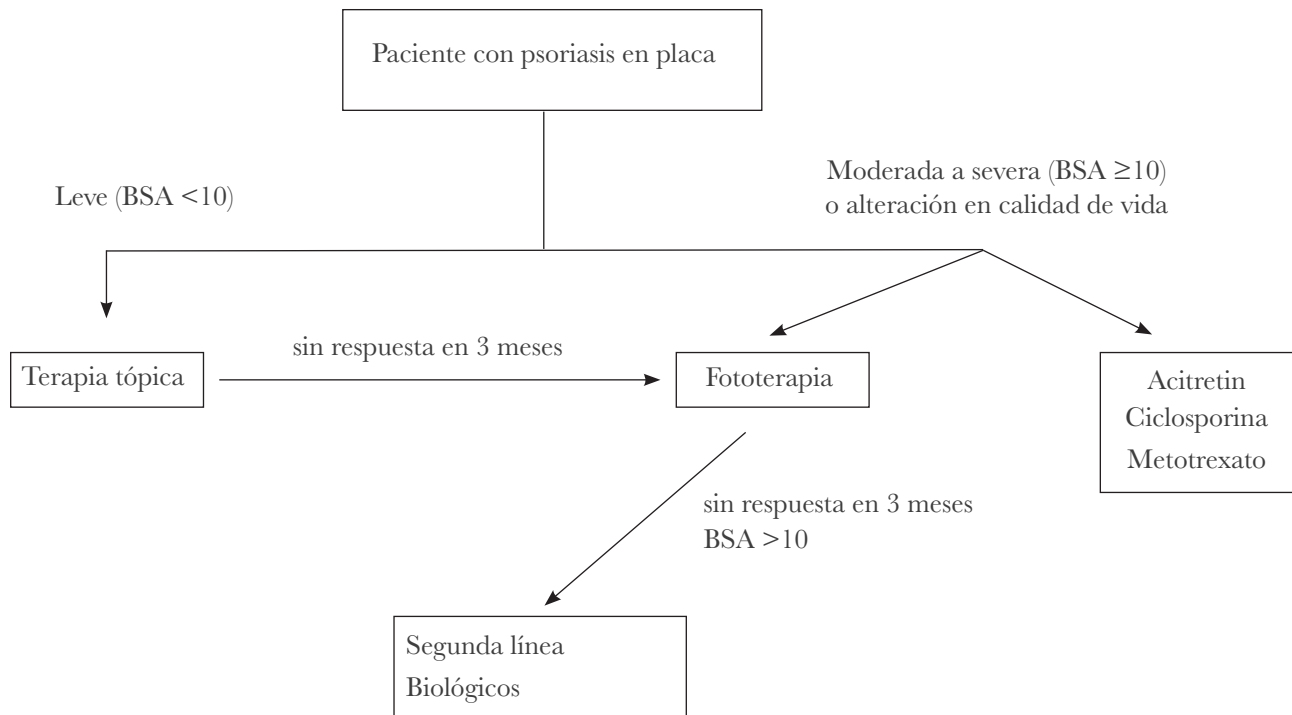
NUEVOS TRATAMIENTOS PARA PSORIASIS

Apremilast: Inhibidor de moléculas pequeñas. Actúa inhibiendo fosfodiesterasa 4 (PDE4). Está aprobado en Europa y Norteamérica para el tratamiento de psoriasis. Su eficacia es moderada, pero su ventaja radica en su seguridad. Se administra por vía oral, a una dosis de 30mg cada 12 horas. Se recomienda iniciar el tratamiento con 10mg cada 12 horas, aumentando progresivamente la dosis.¹¹¹

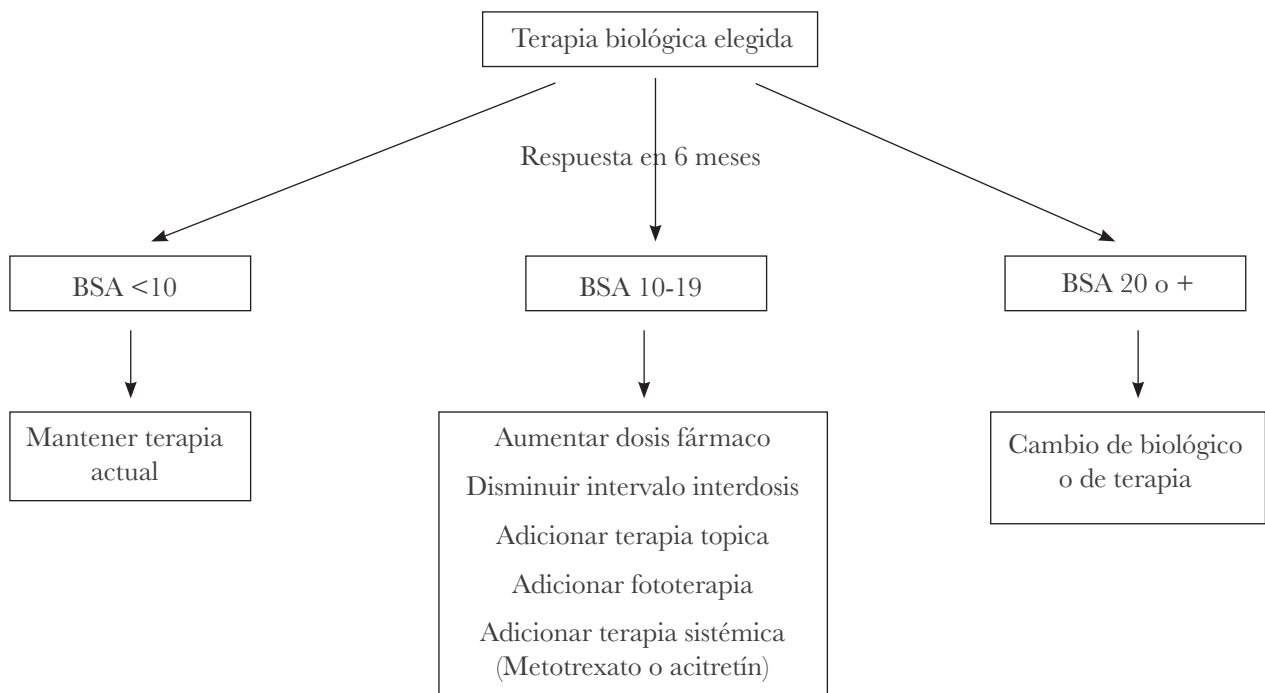
Ixekizumab: Anticuerpo monoclonal anti IL-17A de uso subcutáneo. Recientemente aprobado en psoriasis en otros países, la dosis sugerida de mantención es 80 mg al mes.¹¹²

ALGORITMOS DE TRATAMIENTO EN PSORIASIS

1. Tratamiento Adulto sano con Psoriasis Sin Artritis Ps



2. Tratamiento Adulto sano con Psoriasis Moderada a severa en terapia biológica



3. Tratamiento Psoriasis Eritrodermica

Inicial para todos los pacientes

- Hospitalización si compromiso estado general, compromiso agudo o inestable
- Compresas húmedas con corticoides mediana potencia.
- Control equilibrio hidroelectrolítico (edema)
- Control temperatura corporal
- Descartar sepsis
- Descartar otra causa eritrodermia: PRP,

**Terapia Sistémica
PRIMERA LINEA
(Orden alfabético)**

- Acitretin
- Ciclosporina
- Metotrexato

sin respuesta
en 2-3 meses

**SEGUNDA LINEA
(Orden alfabético)**

- Acitretin + ciclosporina
- Biológicos
- Metotrexato + biológicos
- Fototerapia
(casos seleccionados)

4. Tratamiento Psoriasis Palmoplantar en Adulto

(Opciones en orden alfabético)

Primera Línea

Con o Sin Oclusión

- Corticoides Tópicos
- Análogos Vitamina D tópicos
- Análogos Vit D +Corticoides

sin respuesta
al mes

Segunda Línea en orden alfabético

- Acitretin
- Ciclosporina
- Metotrexato
- PUVA
- PUVA + Acitretin
- UVB localizada

sin respuesta
a 3 meses

Tercera Línea en orden alfabético

- Biológicos

sin respuesta
a 6 meses

Cuarta Línea en orden alfabético

- Acitretin + Agente Biológico
- Pulsos intermitentes
Ciclosporina + Biológico
- Metotrexato + Biológico

REFERENCIAS

- Papp K, Gulliver W, et al. Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis, 1st Edition, June 2009
- Sociedad Latinoamericana de Psoriasis. Consenso Latinoamericano de Psoriasis. Guías de Tratamiento. Actualización. [Internet]. 2009 [citado 2012 mar 19]. Available a partir de: http://www.solapso.org/archivos/LATINOAMERICANO-1_2010.pdf
- Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann. Rheum. Dis.* 2005 mar;64 Suppl 2:ii18–23; discussion ii24–25
- Convit J. Investigation of the incidence of psoriasis among Latin American Indians. *Amsterdam*; 1962
- Green AC. Australian Aborigines and psoriasis. *Australas. J. Dermatol.* 1984;25:18–24
- Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:16–7
- Millán LS. Psoriasis. 1a. ed. Actualidades Médicas Publicaciones; 1999.
- Londoño A, Castro L, et al. Guías basadas en la evidencia para el manejo de la psoriasis en Colombia. Editorial panamericana. 2012
- Elder JT. PSORS1: Linking genetics and immunology. *J Invest Dermatol* 2006;126:1205–6
- Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 2006;78:827–51.
- Gudjonsson JE, Thorarinsson AM, Sigurgeirsson B, et al. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol* 2003;149:530–4
- El-Rachkidy RG, Hales JM, Freestone PP, et al. Increased blood levels of IgG reactive with secreted *Streptococcus pyogenes* proteins in chronic plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2007;127:1337–42
- Abel EA, DiCicco LM, Orenberg EK, et al. Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1007–22
- Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:1580–4
- Hodgson C, Hell E. Ultraviolet Radiation and Psoriasis. *Arch Dermatol* 1972;106:498–502
- Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:401–7
- Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9: 136–9
- Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1031–42
- Murray CJ, López AD. The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge MA, Harvard School of Public Health, (Global Burden of Disease and Injury Series, vol I), 1996
- Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol* 1996; 135:533–537
- Schmid-Ott G, Malewski P, Kreiselmaier I et al. [Psychosocial consequences of psoriasis – an empirical study of disease burden in 3753 affected people. *Hautarzt* 2005;56:466–472
- Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:982–6
- Setty A, Curhan G, Choi H. Smoking and the Risk of Psoriasis in Women: Nurses' Health Study II. *The American Journal of Medicine.* 2007; 120: 953–959
- Armstrong A, Harskamp C, Dhillon J, Armstrong E. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2014;170:304–14.
- Higgins E, Peters T, du Vivier A. Smoking, drinking and psoriasis. *Br J Dermatol.* 1993;129:749–50
- Herron M, Hinckley M, Hoffman M, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141:1527–34
- Neimann A, Shin D, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829–35
- Abbar A, Qureshi A. Prospective Study of US Female Nurses. *Arch Dermatol.* 2009;145:379–382
- Psoriasis and hypertension: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:785–8
- Brauchli et al. Psoriasis and the risk of incident diabetes mellitus: a population-based study. *British Journal of Dermatology.* 2008;159:1331–1337
- Cohen A, Dreier J, Shapiro Y, Vidavsky L, Vardy DA, Davidovici B, Meyerovitch J. Psoriasis and diabetes: a population-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:585–9
- Armstrong A, Harskamp C, Armstrong E. Psoriasis and the Risk of Diabetes Mellitus A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2013;149:84–91
- Gyldenløve M. Patients with psoriasis are insulin resistant. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:599–605
- April W, Armstrong M. Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:654–62
- Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of Myocardial Infarction in Patients With Psoriasis. *JAMA.* 2006;296:1735–1741
- Kaye J, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159:895–902
- Federman D, Shelling M, Prodanovich S, Gunderson S, Kirsner R. Psoriasis: an opportunity to identify cardiovascular risk. *Br J Dermatol.* 2009;160:1–7.
- Kimball A, Szapary P, Mrowietz U, et al. Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:76–85

39. Devrimci-Ozguven H, Kundakci TN, Kumbasar H, Boyvat A. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14:267-271
40. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, Maccarone M, Chimenti S. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology.* 2006;212(2):123-127
41. Kirby B, Richards HL, Mason DL, Fortune DG, Main CJ, Griffiths CE Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158:138-40.
42. Radtke M, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *J EADV* 2009, 23, 683–691
43. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52
44. Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Smandía JA. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002;46:867–73
45. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol.* 2001;137:280–4
46. Valenzuela F, Silva P, Valdés MP, Papp K. Epidemiology and quality of life of patients with psoriasis in Chile. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:810–6
47. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 1998;139:846–50
48. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. *Am. J. Med.* 2009;122:1150.e1–9
49. Recavarren, M, Zemelman, V, Valenzuela F, Valdés, P, Espinoza, M. Síndrome metabólico en pacientes psoriáticos en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Rev. chil. dermatol.* 2010;26:259–63
50. Arenas R. *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento.* México: Mc Graw-Hill; 1999
51. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2006;126:2194–201
52. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008;58:826–50
53. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2000;25:107–10
54. Global report on psoriasis. World Health Organization, 2016. [citado 2016 March 29]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf.
55. Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. *Lancet* 2015; 386(9997): 983–994.
56. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133:377–385
57. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370:263–71
58. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496-509
59. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: nurses' health study II. *Arch Intern Med* 2007;167:1670-5
60. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005;125:61-7
61. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol* 2007;143:239-42
62. Long CC, Finlay AY, Averill RW. The rule of hand: 4 hand areas=2 FTU=1 g. *Arch Dermatol* 1992;128:1129–30
63. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157:238–244
64. Weisman S, Pollack CR, Gottschalk RW. Psoriasis disease severity measures: comparing efficacy of treatments for severe psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003;14:158–65
65. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) — a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:210–6
66. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA et al. Translating the science of quality of life into practice: what do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol* 2005; 125:659–664
67. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005;152:861–7
68. Menter A, Korman N, Elmets C, Feldman S, Gelfand J, Gordon K, Gottlieb A, Koo J, Lebwohl M, Lim H, Van Voorhees AS, Beutner K, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60:643-59
69. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo J, Lebwohl M, Leonardi C, Lim H, Van Voorhees AS, Beutner K, Ryan C, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. *J. Am Acad Dermatol.* 2011;65:137-64
70. 70. Criterio de Consenso del Grupo Elaborador Protocolo de Psoriasis. Santiago, Chile;2016
71. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002; 146:351–64
72. Bruner CR, Feldman SR, Ventrapragada M, Fleischer AB, Jr. A systematic review of adverse effects associated with topical treatments for psoriasis. *Dermatol Online J.* 2003;9:2
73. Dauden E, Bewley A, Lambert J, Girolomoni G, Cambazard F, Reich K. Expert recommendations: the use of the fixed combination calcipotriol and betamethasone dipropionate gel for the topical treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:22-32
74. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Williams HC, Griffiths CEM. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ* 2000; 320:963–7

75. 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
76. Anstey AV, Kragballe K. Retrospective assessment of PASI 50 and PASI 75 attainment with a calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment. *Int J Dermatol* 2006; 45:970-5
77. Del Puerto C, Berroeta D, Curi-Tuma M, Fich F. Coal tar. Indicaciones y efectos adversos. ¿Es real el riesgo de carcinogénesis? *Rev Chilena Dermatol*. 2013; 29:120-124
78. Watsky KL, Freije L, Leneveu MC, et al. Water-in-oil emollients as steroid-sparing adjunctive therapy in the treatment of psoriasis. *Cutis* 1992; 50:383-6
79. Menter A, Korman N, Elmets C, Feldman S, Gelfand J, Gordon K, Gottlieb A, Koo J, Lebwohl M, Lim H, Van Voorhees AS, Beutner K, Bhushan R. 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. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61:451-85
80. Montaudie H, Sbidian E, Paul C, Maza A, Gallini A, Aractingi S, et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25:12
81. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. 2009;23: 5-70
82. Van Dooren-Greebe RJ, Kuijpers ALA, Mulder J, et al. Methotrexate revisited: Effects of long-term treatment in psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; 130:204-10
83. Heydendaal VM, Spuls PI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:658-65
84. Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, et al. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral(R)) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. The PISCES Study Group. *Br J Dermatol* 1999;141:283-91
85. Faerber L, Braeutigam M, Weidinger G, et al. Cyclosporine in severe psoriasis: Results of a meta-analysis in 579 patients. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2:41-7
86. Hong SB, Kim NI. Generalized pustular psoriasis following withdrawal of short-term cyclosporin therapy for psoriatic arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:522-3
87. Grossman RM, Chevret S, Abi-Rached J, et al. Long-term safety of cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1996;132:623-9
88. Van de Kerkhof PCM. Update on retinoid therapy of psoriasis in: An update on the use of retinoids in dermatology. *Dermatol Ther* 2006; 19:252-63
89. Halverstam CP, Zeichner J, Lebwohl M. Lack of significant skeletal changes after longterm, low-dose retinoid therapy: case report and review of the literature. *J Cutan Med Surg* 2006; 10:291-9
90. Olsen EA, Weed WW, Meyer CJ, Cobo LM. A double-blind, placebo-controlled trial of acitretin for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:681-6
91. Yones SS, Palmer RA, Garibaldino TT, Hawk JLM. 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; 142:836-42
92. Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen — UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139:325-8
93. Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin. Exp. Dermatol*. 2001; 26:343-350
94. Almutawa F, Thalib L, Hekman D, Sun Q, Amzavi I, Lim H. Efficacy of localized phototherapy for psoriasis and photodynamic therapy for psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015;31:5-14
95. Mudigonda T(1), Dabade TS, Feldman SR. A review of targeted ultraviolet B phototherapy for psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2012 Apr; 66(4):664-72
96. Coimbra S., Oliveira H., Reis F, Belo L., Rocha S., Quintanilha A. , Figueiredo A., Teixeira F, Castro E., Rocha-Pereira P., and Santos-Silva A. Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumor necrosis factor-α levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy. *BrJ. Dermatol*. 2010 163, pp1282-1290
97. Menter A, Korman N, Craig A, Elmets C., Feldman S., Gelfand J, Gordon K, Gottlieb A, Koo J, Lebwohl M, Lim H, Van Voorhees A, Beutner K, Bhushan R. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:114-35
98. Racz E., MD, Prens E. Phototherapy and Photochemotherapy for Psoriasis. *Dermatol. Clin*. 33 (2015) 79-89
99. Paul C., Gallini A., Archier E., Castela E., Devaux S., Aractingi S., Aubin F., Bachelez H., Cribier B., Joly P., Jullien D., Le Maître M., Misery L., Richard M.A., Ortonne P. 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
100. Archier E., Devaux S., Castela E., Gallini A, Aubin F, Le Maître M., Aractingi S., Bachelez H., Cribier B., Joly P., Jullien D., Misery L., Paul C., Ortonne JP., Richard MA. 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
101. 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.
102. Lebwohl M., Drake L., Menter A., Koo J., Gottlieb A., Zanolli M., Young M., Mc Clelland P. Consensus conference: Acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:544-53
103. Armstrong A., Bagel J., Van Voorhees S., Robertson A, Yamauchi P. Combining Biologic Therapies With Other Systemic Treatments in Psoriasis. Evidence – Based, Best-Practice Recommendations From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatology* April 2015 Volume 151, Number 4, 432-438

104. Papp K, Gulliver W, Lynde C, Poulin Y, Ashkenas J; Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *J Cutan Med Surg*. 2011;15:210-9
105. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Arenberger P, Bachelez H, Barker J, Dauden E, de Jong E, Feist E, Jacobs A, Jobling R, Kemény L, Maccarone M, Mrowietz U, Papp KA, Paul C, Reich K, Rosumeck S, Talme T, Thio HB, van de Kerkhof P, Werner RN, Yawalkar N. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Oct 19. doi: 10.1111/jdv.13354
106. <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/> Última visita 30 Octubre 2015
107. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, Ziv M, Pinter A, Hugot S, You R, Milutinovic M. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:400-9
108. Xiong HZ, Gu JY, He ZG, Chen WJ, Zhang X, Wang JY, Shi YL. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:3156-72
109. Semble ALI, Davis SA, Feldman SR. Safety and tolerability of tumor necrosis factor- α inhibitors in psoriasis: a narrative review. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15:37-43
110. González C, Castro L. Ustekinumab, eficacia y seguridad. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2009; 17: S15-S20
111. Gooderham M, Papp K. Apremilast in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Skin Therapy Lett*. 2015;20:1-6
112. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, Cameron GS, Erickson J, Zhang L, Secrest RJ, Ball S, Braun DK, Osuntokun OO, Heffernan MP, Nickoloff BJ, Papp K; UNCOVER-2 and UNCOVER-3 investigators. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015 8;386:541-51