

Actualización guías clínicas chilenas para el manejo de la psoriasis

Fernando Valenzuela^{1,2,3}, Irene Araya^{4,5}, Javier Arellano^{6,7}, Daniela Armijo⁸, Hernán Correa^{9,10,11}, Claudia De la Cruz^{8,12}, Lucas Galimany^{13,14}, Antonio Gugliemetti^{15,16}, Alejandra Jaque¹⁷, Cristian Pizarro¹⁸, Tatiana Ríveros^{19,20}, Pablo Santa María^{3,21}, Pilar Valdés²²

En este capítulo de la actualización de las guías de manejo de psoriasis en placa, ahondaremos en la evaluación de la severidad de la enfermedad y en los objetivos del tratamiento ya que, con los avances terapéuticos de la patología, estamos logrando cada vez mejores resultados en mayor número de pacientes y con menos efectos adversos. También veremos una actualización de las comorbilidades asociadas a la psoriasis, por esto, el clínico debe estar atento y realizar una búsqueda activa y derivación oportuna cuando sea necesario

EVALUACIÓN DE LA SEVERIDAD

Con el objetivo de decidir la modalidad terapéutica para un paciente determinado y evaluar su evolución, resulta indispensable, emplear algunas de las herramientas disponibles para cuantificar la severidad de la enfermedad.¹

En el caso de la psoriasis vulgar, actualmente, disponemos de una evaluación clinimétrica que considera los signos clínicos y su correspondiente extensión. Como también es extremadamente importante, una evaluación que mida el impacto de la enfermedad en el paciente, 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.²

• **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. Esta medición es ampliamente utilizada 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 72.³

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 inicial.⁴

• **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 30.⁵ (Ver Cuestionario DLQI en anexo 1)

¹Profesor Asociado. Director Departamento de Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile

²Dermatólogo Clínica Las Condes

³Dermatólogo Centro Internacional de Estudios Clínicos

⁴Profesora Asociada. Jefa Programa Formación en Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile

⁵Dermatóloga Clínica Santa María

⁶Profesor Asociado. Jefe Formación pregrado Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile

⁷Jefe Servicio de Dermatología – UNACESS. Hospital Clínico

San Borja – Arriarán

⁸Dermatóloga Clínica Dermacross

⁹Ex jefe del servicio de Dermatología del Hospital Sótero del Río.

¹⁰Ex profesor asistente adjunto de Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

¹¹Director médico del centro dermatológico DERMAMED

¹²Directora Internacional Psoriasis Council

¹³Dermatólogo. Red de Salud UC Christus

¹⁴Subjefe Programa de Formación en Dermatología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

¹⁵Profesor Adjunto y Jefe de Cátedra de Dermatología. Escuela de Medicina. Universidad de Valparaíso

¹⁶Director Médico Clínica Dermatológica. Universidad de Valparaíso

¹⁷Profesor Clínico Asistente. Departamento de Dermatología. Pontificia Universidad Católica de Chile

¹⁸Profesor Asociado Universidad Austral de Chile campus Osorno

¹⁹Dermatóloga. Clínica Alemana de Santiago

²⁰Profesora Asociada adjunto Universidad del Desarrollo

²¹Dermatólogo. Clínica Dávila

²²Profesora Asociada. Ex Directora Departamento Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Correspondencia autor: Daniela Armijo
Email: danielaarmijof@gmail.com

Anexo 1

Cuestionario sobre la calidad de vida – dermatología modificado de DLQI versión en español

Cuestionario sobre la calidad de vida – Dermatología: El objetivo determinar qué efecto ha tenido su problema de la piel, en su vida durante la última semana. Solicitamos que por favor marque con una “X” una casilla para cada pregunta, sin saltarse ninguna de ellas.

1. Durante la última semana, ¿ha tenido picazón, dolor o ardor en la piel o la ha tenido adolorida?

Muchísimo Mucho Un poco Nada

2. Durante la última semana, ¿se ha sentido avergonzado/a o cohibido/a debido a su piel?

Muchísimo Mucho Un poco Nada

3. Durante la última semana, ¿le ha molestado su condición de la piel para hacer las compras u ocuparse de la casa o el jardín?

Muchísimo Mucho Un poco Nada
Sin relación

4. Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en la selección de la ropa que lleva?

Muchísimo Mucho Un poco Nada
Sin relación

5. Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en alguna actividad social o recreativa?

Muchísimo Mucho Un poco Nada
Sin relación

6. Durante la última semana ¿ha tenido dificultad para practicar deportes debido a su condición de la piel?

Muchísimo Mucho Un poco Nada
Sin relación

7. Durante la última semana, ¿le ha impedido su condición de la piel trabajar o estudiar?

Si No Sin relación

Si la respuesta es “No”, durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en el trabajo o en sus estudios?

Mucho Un poco Nada

8. Durante la última semana, ¿su condición de la piel le ha ocasionado dificultades con su pareja, amigos íntimos o familiares?

Muchísimo Mucho Un poco Nada
Sin relación

9. Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en su vida sexual?

Muchísimo Mucho Un poco Nada
Sin relación

10. Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su tratamiento de la piel, por ejemplo, ocupándole tiempo o ensuciando o desordenando su casa?

Muchísimo Mucho Un poco Nada
Sin relación

En todas las preguntas se asigna un puntaje siendo: Muchísimo 3, Mucho 2, Un poco 1 y Nada 0

En la pregunta 7 sobre el trabajo: Si le ha impedido trabajar es 3 y si no se le repregunta si le ha molestado en el trabajo y allí mucho es 2, un poco 1 y nada 0. El máximo es 30 puntos

CRITERIOS DE SEVERIDAD

En la literatura no hay consenso absoluto respecto a los valores de los índices señalados para clasificar la severidad. Nuestras recomendaciones para definir severidad y la decisión de iniciar terapia sistémica y/o fototerapia, debería ser propuesta al paciente cuando exista uno de los siguientes criterios:⁶

- Cuando la enfermedad es considerada moderada a severa (Regla de los 10: BSA \geq 10, PASI \geq 10, DLQI \geq 10)
- Cuando la enfermedad tenga un relevante impacto, psicológico, físico y/o social que lleve a un estado ansioso o depresivo.

- Cuando la enfermedad aunque sea localizada, no pueda ser controlada con tratamiento tópico y esté asociada a un alto impacto funcional y psicológico (psoriasis en áreas difíciles)

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Si consideramos la Psoriasis, una enfermedad inflamatoria crónica, inmunomediada asociada a inflamación sistémica y comorbilidad, es lógico hoy en día dirigir nuestro objetivo de tratamiento, no solo a controlar la enfermedad cutánea, sino que a modificar la evolución natural de la enfermedad.

En primer lugar, es indispensable insistir en cambios de hábito de vida: dieta saludable, mantener un índice de masa corporal (IMC) adecuado, ejercicio físico, control del stress mental, reducir consumo de alcohol, tabaco y disminuir la ingesta de alimentos de alto índice glicémico.⁷

En segundo lugar, es una obligación médica el control y manejo adecuado de las comorbilidades, para disminuir los riesgos de morbimortalidad asociados a la enfermedad.

El gran impacto emocional negativo de la enfermedad, nos obliga a una respuesta óptima (PASI 90), rápida, segura y mantenida en el tiempo.

El avance del conocimiento en biología molecular y de la inmunopatogenia de la Psoriasis, nos permite actualmente elegir los blancos terapéuticos específicos, para el control adecuado de la inflamación, considerando las variables enunciadas anteriormente (efectividad, duración de acción, seguridad y costo)

CRITERIOS DE RESULTADO DE TRATAMIENTO

Actualmente, no existe un consenso universal en relación a los criterios empleados para evaluar el objetivo de la respuesta terapéutica ni tampoco del tiempo necesario para evaluar un determinado tratamiento, aunque los objetivos deseables son un control inicial rápido con disminución de la superficie corporal comprometida, así como la remisión prolongada de la enfermedad con una mejoría en calidad de vida, e idealmente, sin efectos adversos. Sugerimos como primera evaluación a los 3 meses y luego un seguimiento cada 6 meses.

Nuestra guía propone los siguientes criterios:⁸⁻¹¹

- PASI absoluto < 5 (es independiente de la variación del estado inicial)
- DLQI 0 o 1 (ausencia de impacto de la psoriasis en la calidad de vida)
- PASI 90 (respuesta de alta eficacia en relación algunos de los nuevos agentes biológicos)
- PGA (Physician Global Assessment) evaluación global del médico de 0 a 1 (ver Tabla 1)

Tabla 1
Physical Global Assesment (PGA)

SCORE	DEFINICIÓN	DESCRIPCIÓN
0	Limpio	No hay signos de psoriasis, pero puede haber discoloración post inflamatoria
1	Casi limpio	Placa eritemato escamosa mínima
2	Leve	Placa eritemato escamosa leve
3	Moderado	Placa eritemato escamosa moderada
4	Severo	Placas muy marcadamente eritemato escamosas

COMORBILIDADES

Además de la carga física y emocional de la enfermedad, el peso de la psoriasis se ve incrementada por sus múltiples comorbilidades. Desde que fueron descritas por primera vez en 1897, cuando Strauss reportó asociación entre diabetes 2 (DM2) y psoriasis,¹² el interés acerca de estas comorbilidades ha ido aumentando de manera exponencial y hoy el número de comorbilidades asociadas a psoriasis es considerable. Dentro de la lista de comorbilidades reportadas, se incluyen: Artritis psoriática, enfermedad cardiovascular (DM2, dislipidemia, hipertensión, síndrome metabólico), enfermedad vascular periférica, estenosis válvula aórtica, enfermedades gastrointestinales (enfermedad inflamatoria intestinal, hígado graso no alcohólico), inmunológicas (artritis psoriática, pelvispondilopatías, uveítis, esclerosis múltiple, hepatitis autoinmune) enfermedad renal, ansiedad, depresión, disfunción sexual, neoplasias, consumo de alcohol y tabaco, además de complicaciones asociadas a las terapias, como infecciones severas.

Aún se sabe poco acerca de las complejas interacciones entre la psoriasis y sus comorbilidades, así como si el tratamiento de la psoriasis puede potencialmente prevenir enfermedades futuras. Por lo tanto, resulta crítico que el dermatólogo considere la psoriasis como una enfermedad multisistémica, sea capaz de identificar estas comorbilidades, educar al paciente y hacer las derivaciones pertinentes, para lograr un manejo completo de la patología. Adicionalmente, muchas de las terapias prescritas por los dermatólogos pueden interferir con esas comorbilidades, especialmente

a través de sus efectos adversos, por lo que debemos estar familiarizados con ellas.

En estas guías hablaremos de las comorbilidades más frecuentes y mejor estudiadas y de la enfermedad renal crónica, por ser una patología recientemente descrita.

1) Eventos cardiovasculares mayores.

Los factores de riesgos clásicos para enfermedad cardiovascular (ECV) son prevalentes en pacientes con psoriasis, por lo que un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular (eventos clínicos y subclínicos) es esperable. Sin embargo, estudios han demostrado que la psoriasis por sí misma se asocia a un aumento del riesgo de presentar infartos, independientemente de los factores de riesgo clásicos de ECV, como obesidad, tabaco, hipertensión, diabetes y dislipidemia.¹³

Este aumento de riesgo es significativamente mayor en pacientes con psoriasis severas (definidos en los estudios como pacientes que requieren terapias sistémicas o fototerapia), pero también estaría presente en psoriasis leves. En su metanálisis, Armstrong et al describieron que el riesgo relativo para ECV mayores en psoriasis leves era de 1.03 (95% CI 0.86-1.125) y el de psoriasis severas 1.39 (95% CI 1.11-1.74).¹⁴

Además, el riesgo relativo ajustado es dependiente de la edad, siendo los pacientes jóvenes los con mayor riesgo relativo ajustado para presentar un infarto al miocardio.¹⁵ La duración de la psoriasis también se ha asociado a un aumento del riesgo cardiovascular.¹⁶ Este riesgo aumentado de enfermedad CV sería comparable al de presentar, por ejemplo, una diabetes mellitus 2.¹⁷

Considerando todos estos factores, se ha propuesto adaptar el riesgo cardiovascular por un factor de multiplicación de 1.5 en pacientes con psoriasis que tienen una superficie corporal comprometida mayor al 10% o cuando son candidatos a terapia sistémica o fototerapia.¹⁸

Los mecanismos patogénicos exactos asociados al riesgo cardiovascular no se conocen, pero parecieran involucrar mediadores inflamatorios humorales y celulares, que también serían importantes en la generación de aterosclerosis y otros factores de riesgo CV. Esto apoyaría la hipótesis de que las vías proinflamatorias de la psoriasis ejercen efectos a nivel sistémico.

El conocimiento de la relación entre estas dos patologías genera una oportunidad única de educación y de estrategia en medicina preventiva para optimizar el bienestar general de nuestro paciente. Todos los pacientes con psoriasis deben de ser educados acerca de su riesgo de enfermedad cardiovascular.

Con respecto a la evaluación de ECV sugerimos¹⁸ (Ver tabla 2):

Tabla 2

Evaluación cardiovascular de pacientes con diagnóstico de psoriasis

	Recomendación	Nivel de recomendación
Búsqueda factores riesgo CV	Todos los pacientes	B
Screening	<p>Buscar HTA, dislipidemia, diabetes de manera precoz y más frecuente en pacientes con psoriasis severa definidos como:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Psoriasis >10% SC ● Psoriasis que requieren terapias sistémicas 	B
Modelo de cálculo de riesgo cardiovascular	Adaptar riesgo CV individual en pacientes con psoriasis severa – multiplicar factor x1.5	C
Manejo según riesgo CV	<p>Cálculo de presión arterial target y lípidos debe ser calculado según riesgo CV.</p> <p>Derivar a cardiología.</p> <p>Estatinas y antihipertensivos pueden ser usados igual que en población general.</p>	C

a) Síndrome metabólico

El síndrome metabólico se define como la combinación de factores tales como hipertensión, insulino resistencia, obesidad central y dislipidemia. Estudios han demostrado que el síndrome metabólico y sus componentes individuales son más prevalentes en pacientes con psoriasis tanto adultos como pediátricos.^{19,20}

El Screening de síndrome metabólico por el dermatólogo es clínicamente relevante dado su asociación a

enfermedad cardiovascular, hígado graso, ciertas formas de cáncer y muerte en este grupo de pacientes.²¹

Es importante la medición de la presión arterial, circunferencia de cintura, glicemias ayunas, hemoglobina glicosilada y perfil lipídico.

El dermatólogo debe asegurarse que su paciente sea informado acerca de su riesgo de presentar síndrome metabólico, tenga un screening básico al día del resto de factores de riesgo, tenga refuerzos periódicos de la importancia de una vida saludable y que sea derivado a tiempo a otros profesionales.

Recomendamos usar los siguientes criterios diagnósticos de síndrome metabólico:²² (ver Tabla 3)

Tabla 3

Criterios diagnósticos de síndrome metabólico

Definición síndrome metabólico (>3/5 criterios)
Aumento circunferencia de la cintura <ul style="list-style-type: none"> ● Hombres >102 cm ● Mujeres >88 cm
Presión arterial > 130/85
Triglicéridos >150
HDL <ul style="list-style-type: none"> ● Hombres <40 ● Mujeres <50
Glicemia ayunas > 100

b) Obesidad

La obesidad es un factor de riesgo independiente para padecer psoriasis, en general formas más severas.^{23,24}

Además, estudios poblacionales recientes han demostrado que tanto psoriáticos adultos como pediátricos proporcionalmente están más afectados por la obesidad con respecto a la población normal.²⁵

Es por lo que las recomendaciones actuales indican que los pacientes con psoriasis moderada a severa debieran de ser evaluados anualmente acerca de su estado de obesidad. Esto incluye mediciones de altura, peso, circunferencia abdominal y cálculo del índice de masa corporal (IMC).

Se debe, además, siempre estar fomentando el estilo de vida saludable de aquellos pacientes que ya están en controles metabólicos. Aquellos pacientes con IMC mayores a 30 deben de ser manejados por nutriólogos.¹⁸ Cabe destacar que se ha demostrado que la cirugía bariátrica en IMC >40 reduce de manera

significativa el riesgo de desarrollar psoriasis y mejora el pronóstico.²⁶

c) Hipertensión

La Hipertensión arterial (HTA) es más frecuente en pacientes que tienen psoriasis que las que no tienen. El OR para la asociación entre psoriasis e hipertensión de 1.58 (95% CI, 1.42-1.76).²¹ Esta asociación se hace más importante en psoriasis severas.²⁷

Estudios de pacientes hipertensos sugieren que la hipertensión es más severa y peor controlada en pacientes que tienen psoriasis que los que no tienen, en especial las formas severas, independientemente del índice masa corporal (IMC) y otros factores de riesgo.²⁸

d) Diabetes

Los pacientes psoriáticos tienen riesgo aumentado de presentar diabetes, independiente de otros factores de riesgo tradicionales (RR 1.27 [95% CI, 1.16-1.40]),²⁹ y de además presentar diabetes más severas con mayores complicaciones micro y macrovasculares.^{30,31}

e) Dislipidemia

La dislipidemia sería más prevalente en pacientes con psoriasis. Diversos estudios han demostrado esta asociación, con OR que varían de 1.04 a 5.55.³² El perfil lipídico de pacientes psoriáticos, especialmente severos, ha demostrado ser más aterogénico, con niveles más bajos de HDL que pacientes sin psoriasis, independiente de factores de riesgo CV. Además, las moléculas de colesterol serían más pequeñas, densas y disfuncionales en relación con personas sin psoriasis, lo que aumentaría el riesgo de aterosclerosis subclínica.³³ (ver Tabla 4)

2) Artritis Psoriática

La artritis psoriática (Aps), enfermedad inflamatoria articular heterogénea caracterizada por inflamación entesal y manifestaciones extra articulares, es quizás la comorbilidad más estudiada y reconocida de la psoriasis.

La prevalencia de Aps en los pacientes con psoriasis es mucho más alta de lo que se pensaba previamente.

Tabla 4

Recomendaciones de screening de evaluación metabólica

Recomendaciones de screening por dermatólogo (intervalos variables según FR de cada paciente)¹⁸
Medición presión arterial (normal < 120/80) <ul style="list-style-type: none"> • Edad 20-40, sin FR, PA<130/85: cada 3 a 5 años • >40 años, FR para HTA (obesos, PA 130-139/85-90): anual
Peso
índice cintura
Cálculo IMC
Perfil lipídico (screening más frecuente en usuarios de ciclosporina y acitretin)
Glicemia ayunas y hemoglobina glicosilada <ul style="list-style-type: none"> • 40 a 70 años IMC>25: cada 3 años • Frente a cualquier factor de riesgo, tamizaje debe partir a los 45 años.
Frente a cualquier alteración, el paciente debe ser derivado para manejo oportuno de sus comorbilidades.

Según diversos estudios internacionales publicados entre el año 2012 y 2015, se han descrito prevalencias que van entre el 6 al 42% de los pacientes con psoriasis, dependiendo de las definiciones utilizadas y población estudiada.^{34,35} Este aumento en la prevalencia puede ser parcialmente explicado por un mayor interés en la patología de parte de los pacientes y clínicos, la mejoría en los criterios diagnósticos y nueva información acerca de la severidad y el impacto de las terapias tempranas. Aún así, se estima que casi el 15% de las artritis psoriáticas no son diagnosticadas por sus dermatólogos tratantes.³⁶

La prevalencia de la Aps aumenta con la severidad de la psoriasis^{37,38} y con su duración (promedio de 10 a 11 años).^{39,40} Sin embargo, la severidad de la piel no guarda relación con la severidad de la enfermedad articular.⁴¹

La Aps suele presentarse después del compromiso cutáneo (72.7% de los casos).⁴² Se ha descrito asociación entre artritis psoriática y la distribución clínica de la psoriasis (cuero cabelludo, inter glúteo y perianal) y con la presencia de distrofias ungueales. Estas últimas parecen indicar compromiso precoz de las entesis.⁴³

La artritis psoriática suele ser progresiva y mucho más agresiva de lo que se pensaba, resultando en un daño

articular importante. Una artritis sin control puede provocar signos de daño articular en casi un 50% de pacientes evaluados en centros reumatológicos en algún minuto de su evolución.¹⁸ La detección precoz es por ende fundamental, ya que tratamientos en fases iniciales pueden mejorar su pronóstico.^{44,45}

Existen varias herramientas de screening de artritis psoriática que se han desarrollado para usar en los pacientes con psoriasis. Sin embargo, muchas de ellas no han demostrado funcionar tan bien cuando son aplicadas en poblaciones distintas para las que fueron desarrolladas. Por ende, el uso de estas herramientas en la práctica clínica diaria no ha sido universalmente aceptada y es aún considerado controversial.¹⁸ La clasificación de Caspar es una herramienta simple y rápida de aplicar en la práctica diaria, pero requiere evidencias radiológicas de formación de hueso yuxtaarticular y de la evaluación por un reumatólogo, por lo que se uso se puede ver limitado.

Tabla criterios dg de CASPAR (Classification Criteria For Psoriatic Arthritis) (⁴⁶) (ver Tabla 5)

Tabla 5

Criterios CASPAR para diagnóstico de artritis psoriática

La artritis psoriásica se puede diagnosticar en pacientes con artritis (artritis periférica, espondiloartritis y artritis sacroilíaca o entesopatía) y > 3 de los siguientes puntos.

- 1) Antecedentes personales y/o familiares (familiar de 1er o 2do grado) de psoriasis o síntomas de psoriasis (cambios de la piel característicos confirmados por dermatólogo o reumatólogo: 1 punto. Psoriasis presente en la actualidad: 2 puntos.
- 2) Cambios típicos de psoriasis en las uñas (separación de la uña, depresiones en la lámina ungueal e hiperqueratosis) encontrados en el examen clínico: 1 punto
- 3) Factor reumatoide negativo (cualquier prueba salvo látex), preferiblemente por Elisa (1 punto)
- 4) Inflamación de los dedos (dactilitis), definida como edema del dedo (el denominado dedo en salchicha), actualmente o en anamnesis registrada por reumatólogo: 1 punto.
- 5) Características radiológicas de proliferación ósea o periarticular en forma de osificación limitada vagamente cerca de la superficie articular (pero sin crear osteofitos) en las radiografías de las manos o los pies: 1 punto.

Los síntomas y signos de compromiso articular deben ser evaluados por el dermatólogo periódicamente y no solo en la primera consulta, puesto que mientras

más tiempo pase, mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad.

Signos de severidad de la artritis psoriática que deben ser investigados incluyen: dactilitis, uveítis, poliartritis y proteína C reactiva alta. Estos se asociarían a enfermedad más erosiva, por lo que estos pacientes deben de ser vistos de manera precoz y se debe considerar en ellos las opciones de tratamientos más agresivos.^{47,48} (Tabla 6)

Tabla 6
Recomendaciones de screening de artritis psoriática

Recomendaciones (nivel de recomendación) ¹⁸	¿Qué preguntar en la consulta?	Exámenes para derivar a reumatología
1.1 Los pacientes con psoriasis deben de ser informados acerca de la asociación entre Aps y psoriasis. B	Historia personal o familiar de Aps Dolor articular, en especial de dedos manos, rodillas, tobillo y muñecas.	Ana, FR, anti CCP, PCR Dejar solicitud de imágenes a reumatólogos.
1.2 La Aps debe de considerarse en TODOS los paciente con psoriasis cutánea. B	Dolor tipo inflamatorio de espalda (aumenta con el reposo, paciente despierta en la noche con molestias i presenta rigidez matinal).	D
1.3 Los pacientes con síntomas o signos sospechoso de Aps deben ser derivados a reumatólogo. A	Dolor en la inserción de tendones (entesitis), en especial tendón de Aquiles y fascia plantar. Dolor glúteo alternante (sacroileitis) Historia de ojo rojo (uveítis) Historia de dactilitis (1 dedo inflamado como en “salchicha”	

3) Comorbilidades Gastrointestinales

a) Enfermedad inflamatoria intestinal

Se han descrito genotipos (ej.: Cromosoma 6p21, genes de IL23R e IL12B), evolución clínica y características inmunológicas (ej.: niveles aumentados de IL-17) similares entre pacientes con psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal.⁴⁹

Existe un riesgo aumentado de desarrollar EII en paciente con psoriasis, con 1,7 – 2,5 veces más riesgo de desarrollar Enfermedad de Crohn y 1,7 veces más de riesgo para el desarrollo de Colitis Ulcerosa, en pacientes con psoriasis comparado con controles.^{41,50}

Especial cuidado en pacientes psoriáticos que reciben terapias anti IL-17, ya que se ha visto un efecto paradójico asociado a la exacerbación de síntomas y desarrollo de novo de EII.⁵¹

b) Enfermedad Celiaca

La enfermedad celiaca (EC) es una condición multisistémica inmunomediada, se han descrito anticuerpos específicos de EC en pacientes con psoriasis, además se ha descrito que los niveles de anticuerpos se correlacionan con la severidad de la psoriasis.⁴⁹

Los pacientes con psoriasis tienen 2,16 veces más riesgo de desarrollar EC y además los pacientes con EC tienen cerca de 1.8 veces más riesgo de desarrollar psoriasis.⁵²

c) Enfermedad hepática

El hígado graso no alcohólico (NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease, siglas en inglés), es una condición crónica frecuente en países industrializados, dentro de las cuales podemos encontrar pacientes con esteatosis leve hasta la esteatohepatitis no alcohólica (NASH: nonalcoholic steatohepatitis, siglas en inglés)

El compromiso hepático con NAFLD es más frecuente en pacientes con psoriasis comparado con los que no tienen este antecedente, se ha descrito un riesgo cercano a 2,15 (OR, CI: 1.57 – 2.94).⁵⁴

Para evaluación de NAFLD se recomienda⁵³ (ver Tabla 7)

4) Enfermedad renal crónica

Se ha descrito el término de “nefropatía psoriática” al compromiso renal asociado en pacientes psoriáticos y aunque la patogénesis todavía no está clara, el mecanismo más frecuentemente propuesto se ha descrito asociado a niveles altos de IgA, con diferentes variedades de anormalidades histopatológicas e inmunológicas en las biopsias renales.⁵⁵

Tabla 7

Recomendaciones para evaluación de hígado graso no alcohólico (NAFLD)

- 1) Evaluar factores de riesgo para NAFLD: diabetes mellitus, hipertensión, síndrome metabólico, dislipidemia, consumo de alcohol y uso de medicamentos potencialmente hepatotóxicos.
- 2) Según lo anterior solicitar enzimas hepáticas (GOT, GPT, GGT), y agregar una Ecotomografía abdominal si el paciente tiene una psoriasis moderada a severa y factores de riesgo de síndrome metabólico
- 3) Según resultados de estudios:
 - a) Seguimiento cada 3-5 años si: no hay esteatosis en la ecografía y/o las enzimas hepáticas están dentro de límites normales
 - b) Derivar a gastroenterólogo si: hay enzimas elevadas o la ecografía abdominal muestra esteatosis hepática.

Los pacientes psoriáticos tienen un riesgo asociado 2 a 4 veces más alto de morir por enfermedad renal nefrítica o no-hipertensiva. La psoriasis por si sola se ha reportado como un factor de riesgo para enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal, independiente de otros factores de riesgo clásicos (como edad, sexo, IMC, diabetes, hipertensión arterial, medicamentos nefrotóxicos).⁴¹

Para evaluación de enfermedad renal, se recomienda (ver Tabla 8)

Tabla 8

Recomendaciones para evaluación de enfermedad renal.

- 1) Si los exámenes están dentro de límites normales, repetir eventualmente cada 6 meses
- 2) Si:
 - i. Orina completa con proteinuria, repetir a las dos semanas si persiste positivo → derivar a nefrología
 - ii. Microalbuminuria/creatininuria > 30, repetir en 2 semanas si persiste valor > 30 → derivar a nefrología
 - iii. Con creatinina sérica, calcular Velocidad de filtrado glomerular (VFG), si VFG < 60 ml/min → derivar a nefrología

5) Neoplasias Malignas

Se ha descrito un riesgo elevado de desarrollar neoplasias malignas en pacientes psoriáticos, especialmente en aquellos pacientes con psoriasis severa o en tratamiento sistémico.

En una revisión sistemática y metanálisis se demostró que:⁵⁶

- a) Pacientes psoriáticos tienen un riesgo elevado global de desarrollar una neoplasia maligna de 1.21 (1.11-1.33)
- b) En particular de:
 - i. Cáncer de piel no melanoma: 2.28 (1.73 – 3.01)
 - ii. Linfomas 1.56 (1.37 – 1.78)
 - iii. Cáncer de pulmón 1.26 (1.13 – 1.40)
 - iv. Cáncer de vejiga 1.12 (1.04 – 1.19)

Recomendamos hacer Screening en base a los factores de riesgo de cada paciente y la edad.

6) Comorbilidad psiquiátrica

La psoriasis tiene un gran impacto en calidad de vida relacionada con la salud física y emocional comparado con otras enfermedades crónicas. Esto se ha asociado con un riesgo elevado al desarrollo de múltiples trastornos mentales, incluyendo trastornos del ánimo, ansiosos e incluso suicidabilidad.

Se ha descrito que los pacientes psoriáticos tienen una prevalencia cercana a 62% de depresión. Sin embargo, el riesgo de desarrollar cualquier comorbilidad psiquiátrica es cercano a 2 veces más comparado con la población general (HR: 1.75 [1.62 – 1.89]).^{41,57}

Además, los pacientes psoriáticos también tienen mayor riesgo de trastornos relacionados con la esquizofrenia, de la alimentación y abuso de sustancias.⁵⁷

Para evaluar síntomas relacionados con salud mental, se recomienda:⁵³ (ver Tabla 9)

Tabla 9

Recomendaciones para evaluación de patología psiquiátrica.

- a) Indagar regularmente por síntomas y signos sospechosos de trastornos del ánimo
 - i. Si hay sospecha realizar Cuestionario de Salud de Goldberg, validado para la atención primaria en Chile, si puntaje mayor a 5 derivar a especialista

- b) Categorizar en base a scores de calidad de vida la enfermedad de base y las respuestas a tratamientos (ej.: DLQI)

REFERENCIAS

1. Valenzuela F et al. Guías clínicas chilenas para el manejo de la psoriasis. *Rev Chil Dermatol* 2016; 32 (3) – 135
2. Long CC, Finlay AY, Averill RW. The rule of hand: 4 hand areas=2 FTU=1g. *Arch Dermatol* 1992; 128:1129–30
3. 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
4. Weisman S, Pollack CR, Gottschalk RW. Psoriasis disease severity measures: comparing efficacy of treatments for severe psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003;14:158–65
5. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - A simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Derm* 1994; 19:210-16.
6. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005;152:861–7
7. 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
8. 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.
9. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 645–648.
10. Torres T, Puig L. Treatment goals for psoriasis: should PASI 90 become the standard of care? *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106: 155–157.
11. Pascoe V, Enamandram M, Corey K et al. Using the Physician Global Assessment in a Clinical Setting to Measure and Track Patient Outcomes. *JAMA Dermatol*. 2015;151(4):375-381
12. Strauss, H.: Zur Lehre von der Neurogene und der Thyreogene Glykosurie, *Deutsche Med Wschr* 23: 309, 1897
13. Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, et al. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2013;133: 2340-2346.
14. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc*. 2013 Apr 4;2(2):e000062
15. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296: 1735-1741. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000062.
16. Li WQ, Han JL, Manson JE, et al. Psoriasis and risk of nonfatal cardiovascular disease in U.S. women: a cohort study. *Br J Dermatol*. 2012;166:811-818
17. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlott M, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2011;270: 147-157
18. Elmets CA, Leonardi CL, Davis DMR, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1073-1113.
19. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68: 654-662
20. Gutmark-Little I, Shah KN. Obesity and the metabolic syndrome in pediatric psoriasis. *Clin Dermatol*. 2015;33: 305-315.
21. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens*. 2013; 31(3):433-442.
22. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-2752.
23. Kumar S, Han J, Li T, et al. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in US women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27:1293-1298
24. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 pt 1):556-562.
25. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes*. 2012; 2:e54
26. Egeberg A, Sorensen JA, Gislason GH, Knop FK, Skov L. Incidence and prognosis of psoriasis and psoriatic arthritis in patients undergoing bariatric surgery. *JAMA Surg*. 2017; 152(4):344-349.
27. Alexandroff AB, Pauriah M, Camp RD, et al. More than skin deep: atherosclerosis as a systemic manifestation of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;161:1-7.
28. Takeshita J, Wang S, Shin DB, et al. Effect of psoriasis severity on hypertension control: a population-based study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol*. 2015;151:161-169.
29. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2013;149:84-91
30. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, et al. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2012; 148:995-1000.
31. Armstrong AW, Guerin A, Sundaram M, et al. Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:968-977.e2.
32. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, et al. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;168:486-495.
33. Mehta NN, Li R, Krishnamoorthy P, et al. Abnormal lipoprotein particles and cholesterol efflux capacity in patients with psoriasis. *Atherosclerosis*. 2012;224(1):218-221.
34. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69:729-735.
35. Henes JC, Ziupa E, Eisfelder M, et al. High prevalence of psoriatic arthritis in dermatological patients with psoriasis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2014;34:227-234.

36. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:242-248.
37. Haroon M, Kirby B, FitzGerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:736-740.
38. Tey HL, Ee HL, Tan AS, et al. Risk factors associated with having psoriatic arthritis in patients with cutaneous psoriasis. *J Dermatol*. 2010;37:426-430.
39. Ficco HM, Citera G, Cocco JA. Prevalence of psoriatic arthritis in psoriasis patients according to newer classification criteria. *Clin Rheumatol*. 2014;33:1489-1493.
40. Christophers E, Barker JN, Griffiths CE, et al. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(5):548-554. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03463.
41. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):377-390.
42. Torre Alonso JC, Rodriguez Perez A, Arribas Castrillo JM, Ballina Garcia J, Riestra Noriega JL, Lopez Larrea C. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol*. 1991;30(4):245-250.
43. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61:233-239.
44. Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2152-2154.
45. Theander E, Husmark T, Alenius GM, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:407-413.
46. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73.
47. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, et al. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005; 64:188-190.
48. Gladman DD, Farewell V, Buskila D, Goodman R, Hamilton L, Langevitz P, et al. Reliability of measurements of active and damaged joints in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:62-4.
49. Pietrzak D, Pietrzak A, Krasowska D, et al. Digestive system in psoriasis: an update [published correction appears in *Arch Dermatol Res*. 2017 Nov;309(9):695-696]. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(9):679-693.
50. Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2018;154(12):1417-1423.
51. Fauny M, Moulin D, D'Amico F, et al. Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blockers. *Ann Rheum Dis*. 2020 Sep;79(9):1132-1138.
52. Acharya P, Mathur M. Association between psoriasis and celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1376-1385.
53. Dauden E, Blasco AJ, Bonanad C, et al. Position statement for the management of comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(12):2058-2073.
54. Tariq R, Axley P, Singal AK. Extra-Hepatic Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Review. *J Clin Exp Hepatol*. 2020;10(1):81-87.
55. Kaur I, Gandhi V, Raizada A, Bhattacharya SN, Tripathi AK, Jakhar D. Psoriatic Nephropathy and its Correlation with hs-CRP: A Case Control Study. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(1):29-34.
56. Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A, Loft ND. Prevalence, Incidence, and Risk of Cancer in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(4):421-429.
57. Leisner MZ, Riis JL, Schwartz S, Iversen L, Østergaard SD, Olsen MS. Psoriasis and Risk of Mental Disorders in Denmark. *JAMA Dermatol*. 2019;155(6):745-747.

TRATAMIENTOS SISTÉMICOS NO BIOLÓGICOS

En las últimas décadas, han sido usados varios medicamentos de uso sistémico para el tratamiento de la psoriasis, cada cual con sus propios beneficios y riesgos. La mayoría tiene como blanco terapéutico el sistema inmune, mientras que otros (acitretina), actúan preferentemente disminuyendo la proliferación y diferenciación epidérmica.

La elección de un determinado fármaco esta determinada en algunos casos por la severidad y extensión de la enfermedad (eritrodermia) o las circunstancias individuales y la comorbilidad (obesidad, artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones incluyendo hepatitis viral, tuberculosis latente y VIH).^{1,2}

Con el advenimiento de la terapia biológica, ha habido un cambio del escenario del manejo de la psoriasis moderada a severa, sin embargo, los fármacos sistémicos revisados en este capítulo de las guías, siguen siendo ampliamente usados como monoterapia o en combinación con otros tratamientos. Estos medicamentos pueden aún beneficiar a un amplio espectro de pacientes con psoriasis, teniendo un comparativo bajo costo, amplia disponibilidad y facilidad de administración.

Acitretin

Es un derivado del etretinato (retinoide oral usado para la psoriasis en la década de 1980) y representa su metabolito activo.

La acitretina fue aprobada para el tratamiento de la psoriasis por la FDA en 1997. Su mecanismo de acción aún no ha sido del todo aclarado. Modula la proliferación y diferenciación epidérmica y también tiene efectos anti inflamatorios e inmunomoduladores. A diferencia de la mayoría de los tratamientos sistémicos para la psoriasis, la acitretina no es inmunosupresor.

Actualmente se considera el fármaco de elección para terapias combinadas.^{3,4,5,6}

*Importación temporalmente suspendida por Pandemia. En condiciones normales requiere un mínimo de compra de 8 cajas, gestionadas a través de Farmacia Daniela, Santiago (ver Tabla 10)

Apremilast

Es un inhibidor oral de la fosfodiesterasa 4, que provoca un aumento del nivel intracelular de AMPc, con la subsecuente inhibición de la respuesta inflamatoria mediada por las vías Th1, Th17 e interferón. Fue aprobada para psoriasis el 2014 por la FDA. No existe información que el apremilast tenga algún impacto en la prevención del daño radiológico en la artritis psoriática.⁷

A pesar de tener una efectividad limitada, tiene un buen perfil de seguridad a largo plazo. Existe evidencia de su uso en terapias combinadas con otros agentes sistémicos, fototerapia y agentes biológicos como el adalimumab.^{8,9,10}

Ciclosporina

Es un potente inmunosupresor, inhibidor de la calcineurina que bloquea señales proinflamatorias. Reduce IFN gama e IL-2, inhibiendo la activación de las células T.H1

Aprobada para psoriasis por la FDA en 1997. Hoy debido a sus potenciales efectos adversos, sólo se recomienda su uso por periodos cortos (1 a 2 años).

Por su potente y rápida acción, aparece como una muy buena alternativa de manejo en enfermedad severa recalcitrante, brote agudo severo o eritrodermia psoriatica, de manera de controlar la enfermedad e iniciar un tratamiento mas seguro a largo plazo.^{12,13} (ver Tabla 11)

Metotrexato^{14,15,16}

(ver Tabla 12)

Tofacitinib^{12,17,18}

(ver Tabla 13)

Tabla 10

ACITRETINA		NIVEL DE EVIDENCIA	APROBACION FDA
Dosis inicial	10 mg/día	B	1997
Dosis inicial (sin comorbilidad)	10 mg/día y rápidamente alcanzar 0,3 mg/kg/día	B	
Dosis mantención	Según tolerancia 0,5 mg/kg/día	C	
	Dosis máxima 50 mg/día Duración del tratamiento dependerá caso a caso de acuerdo a la tolerancia biológica y clínica	C Expertos	
Vida media	2 a 5 días	Expertos	
Inicio de acción	4 a 8 semanas		
Evaluación de eficacia	Semana 12 PASI 75: 30% Semana 52 PASI 75: 42,3%	Expertos	
Recomendaciones	Paciente con VIH Psoriasis eritrodérmica, pustular y palmo plantar Psoriasis placas hiperqueratósicas	Expertos B B	
Terapia combinada	PUVA terapia UVB-NB Etanercept Infliximab	A B B C	
Efectos adversos	Teratogenicidad, hipervitaminosis (queilitis, xerosis), conjuntivitis caída de cabello, fotosensibilidad, hiperlipidemia, dolor oseo, articular y muscular, hipertensión intracraneana, disminución de la visión nocturna y de colores		
Contraindicaciones	Daño severo hepático y/o renal, mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia hasta 3 años de suspendido el fármaco, abuso de alcohol y donar sangre		
Precauciones	Riesgo de embarazo, control periódico con doble método de anticoncepción, interacción con ciclosporina (CyP450), fenitoína, suplementos de vitamina A e hipoglicemiantes orales, tetraciclinas y el metotrexato		
Vacunación	No tiene recomendaciones específicas		
Costo mensual promedio en Chile 2020*	Las vacunas con agentes vivos atenuados están permitidas durante el tratamiento \$ 24.000 (Dosis 10mg/día) \$ 52.000 (Dosis 25mg/día) \$ 104.000 (Dosis 50mg/día)		

Tabla 11

CICLOSPORINA (CSA)		NIVEL DE EVIDENCIA	APROBACION FDA
Dosis inicial	2.5 mg/kg/día (dividida en 2 dosis AM y PM)	A	1997
Dosis inicial (sin comorbilidad)	5 mg/kg /día (rápida acción)	B	
Dosis mantención	Intermitente (2 a 4 meses) o terapia continua con dosis efectiva mínima	B	
	Retiro lento evita los rebrotes rápidos	B	
	Evitar uso continuo de mas de 2 años	C	
Vida media	7 horas		
Inicio de acción	4 semanas		
Evaluación de eficacia	Semana 8 PASI 75: 60-88,6% Semana 12 PASI 90: 29%, DLQI 9.3 puntos		
Recomendaciones	Psoriasis recalcitrante severa	A	
	Eritrodermia, pustulosis generalizada o palmo plantar	B	
Terapia combinada	No recomendada	Expertos	
Efectos adversos	Compromiso renal, hipertensión, nausea, diarrea, disfunción hepática, hiperplasia gingival, parestesias, dolor muscular, cefalea, hipertrichosis, aumento lípidos sanguíneos		
Contraindicaciones	PUVA terapia previa > 200 sesiones o radioterapia, daño renal, HTA descompensada, tumores malignos, infecciones severas, uso de vacunas vivas atenuadas		
Precauciones	Pacientes seniles, hipertensos, diabéticos, obesos, embarazo, lactancia e interacciones medicamentosas (CYP3A4).		
Vacunación	Primaria y/o refuerzo para hepatitis B, Influenza y neumococo (especialmente en ancianos) Contraindicado vacunas con agentes vivos atenuados		
Costo mensual promedio en Chile 2020	\$ 270.800 a \$ 429.980 (Dosis 300mg/día)		

Tabla 12

METOTREXATO (MTX)		NIVEL DE EVIDENCIA	APROBACION FDA
Dosis inicial	7.5 a 15 mg semanales VO o SC en general.	B	1972
Consideraciones	No es mandatorio iniciar con dosis bajas. No requiere ajuste de peso La vía SC puede reducir eventos adversos gastrointestinales, pero no ha demostrado ser superior a VO	C C	
Dosis mantención	5 a 25 mg semanales según eficacia y tolerancia Se sugiere complementar con ácido fólico 5 mg semanales tomados 24 horas después del MTX	B B	
Vida media	2-7 horas		
Inicio de acción	4-8 semanas. Eficacia inicia a las 12-16 semanas	Opinión experta	
Eficacia (monoterapia)	Semana 16 PASI 75: 45%/PASI 90: 18% Semana 52 PASI75: 73%		
Terapia combinada	Grado A con Etanercept Grado B con NBUVB Grado B con Infliximab Grado C con adalimumab		
Efectos adversos	Fatiga, náuseas, vómitos, caída de pelo moderada, incremento transaminasas, supresión médula ósea, úlceras en mucosa gastrointestinal, infecciones, fibrosis hepática, neumonía intersticial.		
Contraindicaciones	Infecciones severas, disfunción hepática y renal seria, supresión médula ósea, mujeres y hombres en plan concebir hijos, embarazo y lactancia, fibrosis pulmonar o enfermedades pulmonares serias, alcoholismo, úlcera péptica activa		
Precauciones	Estudio basal: hemograma, pruebas hepáticas, creatinina, albúmina, Serología hepatitis B y C, VIH, test embarazo, Rx Tórax y ecografía abdominal. En Chile es mandatorio Quantiferon o ELISPOT TB En mujeres y hombres fértiles se debe indicar anticoncepción segura (categoría X FDA en embarazo) Estudio mantención: hemograma y pruebas hepáticas a la semana: 2,4 y cada 3 meses, creatinina al mes y cada 3 meses Resto estudio se sugiere repetir anual. Estudio ideal no disponible en Chile: PIIP o Fibroscan anual sobre todo grupos mayor riesgo. (Eventual biopsia hepática ante 3.5-4 grs. acumulado)		
Vacunación	Vacuna anti-influenza debe ser anual. Considerar vacunas virus emergentes (COVID). Contraindicado uso vacunas a virus vivo o atenuado		
Cirugía	No es necesario interrumpir en cirugía menores. En cirugías mayores es discutido. Debe evaluarse según el paciente.	B C	
Costo mensual promedio en Chile 2020	6,5 USD/ mes: comprimidos (15 mg. semanales) 39 USD/ mes: 25 mg SC semanales.		

Tabla 13

TOFACITINIB (Xeljanz)		NIVEL DE EVIDENCIA	APROBACION FDA
Dosis inicial	5-10 mg. 2 veces al día		Aprobado APS, AR y Colitis Ulcerosa
Consideraciones	El uso de 10 mg cada 12 horas está asociado a mayor riesgo de eventos adversos		
Eficacia (monoterapia)	Estudio pivotaes muestran a las 16 semanas, PASI 75 (OPT Pivotal 1, 39.9% and 59.2%, para Tofacitinib en dosis de 5 y 10 mg. Eficacia persiste en la semana 28, con PASI 75 de 55.6% y 68.8% a dosis respectivas.		Decidimos incluir porque puede ser indicado en pacientes con Psoriasis + APS
Terapia combinada	Puede combinarse con MTX No se recomienda su uso con ciclosporina, azatioprina o Biológicos No hay evidencia suficiente para recomendar uso con fototerapia		
Efectos adversos	Frecuentes: infecciones agudas, anemia, cefalea, hipertensión, trastornos digestivos, erupción cutánea, artralgias, fatiga, elevación CK.		
Contraindicaciones	Infecciones severas, disfunción hepática y renal seria, supresión médula ósea, mujeres y hombres en plan concebir hijos, embarazo y lactancia, fibrosis pulmonar o enfermedades pulmonares serias, alcoholism, úlcera péptica activa		
Precauciones	Estudio basal: hemograma, pruebas hepáticas, creatinina, albúmina, Serología hepatitis B y C, VIH, test embarazo, Rx Tórax y ecografía abdominal. En nuestro país es mandatorio Quantiferon o ELISPOT. En mujeres y hombres fértiles se debe indicar anticoncepción segura. Estudio mantención: hemograma y pruebas hepáticas a la semana: 2,4 y cada 3 meses, creatinina al mes y cada 3 meses Resto estudio se sugiere repetir anual.		
Precauciones a considerar	No iniciar terapia en caso paciente: linfocitos <500 cel/cm ³ o recuento absoluto neutrófilos <1000 cel/mm ³ o Hemoglobina <9 g/dL Antes de iniciar terapia, se recomienda vacuna varicela zoster (Shingrix)		
Vacunación	Vacuna antigripal debe ser anual. Considerar vacunas virus emergentes (COVID). Contraindicado uso vacunas a virus vivo o atenuado		
Cirugía	No es necesario interrumpir en cirugía menores. En cirugías mayores es discutido. Debe evaluarse según el paciente.		
Costo en Chile 2020	1700 USD /mes, considerando 10 mg al día		

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 (290-320nm), 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).¹⁹ Esta penetra hasta la unión dermo-epidérmica con mucha mejor tolerancia y es especialmente efectiva en psoriasis.²⁰ 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 localizada.²¹ Últimamente se han agregado nuevas terapias localizadas en base a Radiación ultravioleta B potenciada, como por ejemplo el láser o lámpara excimer, ambos de 308 nm pero este último con radiación colimada como todo láser.²²

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.^{23,24} El psoraleno se une a las bases del DNA y al fotoactivarse con la UVA induce detención efectiva del ciclo celular.²¹

Al indicarse la fototerapia, en todo paciente debe consignarse la edad, tipo de piel, historia previa de cáncer de piel y de fotosensibilidad. Está absolutamente contraindicada cualquier tipo de fototerapia en xeroderma pigmentoso, historia de melanoma previo y enfermedades fotosensibles, de debe usar con precaución en pacientes con historia de cáncer de piel no melanoma. En caso de foto quimioterapia, debe evaluarse función hepática y renal y en todo paciente deben

estudiarse y tratarse las comorbilidades existentes. En caso de tratamientos con drogas fotosensibilizantes, deben ajustarse las dosis en caso de usar UVA.²¹

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, eritema con dolor, prurito y en caso de PUVA náuseas o vómitos.^{21,24} El control con el médico foto terapeuta será cada 12 o 24 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. Se consigna BSA, PASI, DLQI y una foto clínica al inicio y al término del ciclo de tratamiento para objetivar su resultado. Debe usar protección genital y ocular.

La UVB banda angosta (UVBba), está indicada como monoterapia en psoriasis en placa extensas del adulto y en psoriasis guttata a cualquier edad (grado de recomendación A). La dosis de inicio puede ser del 50 o 70% de la dosis de eritema mínimo (DEM), pero más frecuentemente se calcula según el fototipo.^{25,26} Los incrementos generalmente son del 20% de la dosis anterior y se corrigen según la respuesta y la tolerancia.²⁷ La frecuencia ideal es de 3 veces a la semana, menor frecuencia alarga el tiempo de respuesta y mayor no aporta beneficio. Una vez alcanzada una mejoría importante, se puede bajar a 2 veces a la semana.^{28,29,30} Las dosis de mantenimiento alargan el período libre de enfermedad (B)30 Se prefiere la PUVA terapia en caso de lesiones más gruesas y extensas del adulto (A). Dos horas antes de la sesión se administra el psoraleno con estómago lleno, en Chile disponemos de 8 metoxipsoraleno (8MOP) que se indica en dosis de 0.5mg/kg de peso. La dosis de inicio y los incrementos son según fototipo y la frecuencia de 3 a 4 veces a la semana.^{21,28} El PUVA tópico está especialmente indicado en psoriasis palmo plantar y pustulosis palmo plantar y su respuesta es superior a la UVB ba localizada (B)(26)

Se debe llevar un registro de asistencia y de dosis acumulada. En general se requieren entre 20 a 30 sesiones para obtener mejoría significativa (PASI75) en caso de UVB banda angosta y en caso de PUVA entre 15 y 25 sesiones;³¹ si luego de 30 sesiones no se observa cambio, se considera que el tratamiento no funciona.

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, PASI y DLQI 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 250-350 sesiones de PUVA, o los 2000 j/cm² según el foto-tipo.^{21,16,27} No se ha comprobado que aumente el riesgo de melanoma. En caso de UVB de banda angosta como de PUVA tópico, no se ha encontrado efecto carcinogénico. 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 psoraleno.³²

Debe evitarse el uso combinado con otras terapias inmunosupresoras como ciclosporina, ya que aumentaría el riesgo de cáncer de piel (C).

Se puede mejorar la respuesta al asociarla a terapias tópicas como emolientes, esteroides y derivados de la vitamina D; en ese caso, debe aplicarse luego de a lo menos media hora de terminada la sesión.³³

El uso combinado con retinoides y específicamente con acitretin oral, mejora la respuesta y alarga el período libre de enfermedad tanto en PUVA (RE-PUVA) como en fototerapia B de banda angosta (RE-UVB). (B)³⁴

Existen algunos estudios que avalan el uso combinado de fototerapia UVB banda angosta y biológicos, cuando éstos han perdido efectividad o para mejorar la respuesta cutánea.^{30,35} También se ha demostrado que la combinación con metotrexato permite tener una respuesta adecuada con menor número de sesiones y más sostenida en el tiempo.³⁶ Se recomienda la combinación con Apremilast cuando la respuesta clínica no es suficiente (C).

El uso de UVB banda angosta es seguro y efectivo en embarazo. Se indica en caso de psoriasis en placa moderada a severa y en caso de psoriasis guttata. Debe considerarse que degrada el ácido fólico en dosis de-

pendiente, por lo que debe suplementarse durante el tratamiento. Grado de recomendación C.26,³⁷ También debieran suplementarse con ácido fólico mujeres en edad fértil que deseen embarazo (B).³⁷

La radiación ultravioleta potenciada como la lámpara o el láser excimer están recomendadas en adultos con placas localizadas que no ceden a tratamiento tópico (A). También en caso de lesiones palmo plantares (A) y en cuero cabelludo(B). La dosis de inicio se calcula habitualmente según fototipo y grado de induración de las placas y los incrementos serán ajustados según la respuesta clínica de eritema. La frecuencia ideal es de 3 veces a la semana.³⁸ El uso combinado con corticoides tópicos puede mejorar la respuesta (B).

No existe suficiente evidencia que avale el uso de terapia fotodinámica ni terapia con rayos Grenz en psoriasis de ningún tipo.^{37,38} La evidencia publicada a la fecha es suficiente para recomendar el uso de láser decolorante pulsado (595nm) para la psoriasis ungueal, tanto en defectos de la matriz como de la lámina ungueal. (B)³⁹ (ver Tabla 14)

Tabla 14

Tipo Características Indicaciones	Riesgo	Modo de uso	Eficacia
UVB nb 311nm Indicación: A psoriasis en placa adulto A psoriasis guttata toda edad C psoriasis guttata y difusa en embarazo	Agudos: Eritema con dolor Prurito, Crónicos: Fotoenvejecimiento Carcinogenesis no probada	Dosis de inicio: 50-70% DEM o Fototipo Incrementos: 20% dosis anterior y se corrige Frecuencia: 3 veces/semana B Dosis de mantención	PASI 75 70% monoterapia Remisión 35% 12 meses Uso combinado mejora eficacia: B corticoides, análogos de vitamina D retinoides tópicos B acitretin oral REUVB C metotrexato, biológicos y apremilast
PUVA 320- 400 nm oxoraleno 0.5mg/kg Indicación: A psoriasis placa adulto	Agudos: Eritema con dolor, pigmentación Prurito, nauseas, malestar Crónicos: Fotoenvejecimiento Carcinogénesis no M >350 ses	Dosis de inicio: Según fototipo Incrementos: Fototipo y se corrige por tolerancia Frecuencia: 3 o 4 veces/semana B Dosis de mantención	PASI 75 90% monoterapia Remisión 70% 12 meses Uso combinado mejora eficacia: B acitretin oral REPUVA
PUVA Tópica Indicación: Oxoraleno 01% crema/ loción B psoriasis palmo plantar y pustulosa pplantar Baño: 50mg 8MOP/100 lt de agua B psoriasis en placa adulto	Agudos: > riesgo de eritema con dolor Hiperpigmentación Crónicos: Carcinogénesis no descrita	Dosis de inicio: Según fototipo Incrementos: Fototipo y se corrige por tolerancia Frecuencia: 3 veces/semana	PUVA tópico palmoplantar: PASI 75: 77% Pulsos de 30 sesiones Remisión hasta 12 meses Requiere infraestructura
Lámpara y láser excimer 308 nm Indicación: A psoriasis placa adulto A psoriasis palmo plantar B ps psueo cabelludo adulto	Agudos: Eritema con dolor Prurito, hiperpigmentación Crónicos: Carcinogénesis no descrita	Dosis de inicio: Según fototipo Incrementos: Fototipo y se corrige por tolerancia Frecuencia: 3 veces/semana	PASI 75: 70% láser excimer PASI 75: 59% lámpara excimer Remisión promedio 6 meses B con corticoides tópicos > eficacia

Nivel de recomendación clínica en base a la evidencia publicada:

A: basada en estudios consistentes de buena calidad

B: basada en estudios de calidad limitada o de poca consistencia

C: basada en consensos u opinión de expertos

REFERENCIAS

1. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: which therapy for which patient: psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):27-40.
2. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: which therapy for which patient: focus on special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):43-53.
3. Geiger JM. Efficacy of acitretin in severe psoriasis. *Skin Ther Lett.* 2003;8(4):1-3, 7.
4. Ozdemir M, Engin B, Baysal I, Mevlitoglu I. A randomized comparison of acitretin-narrow-band TL-01 phototherapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(6):589-593.
5. Yelverton CB, Yentzer BA, Clark A, et al. Home narrowband UV-B phototherapy in combination with low-dose acitretin in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol.* 2008;144(9):1224-1225.
6. Sevrain M, Richard MA, Barnette T, et al. Treatment for palmoplantar pustular psoriasis: systematic literature review, evidence-based recommendations and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2014;28(Suppl 5):13-16.
7. Zerilli T, Ocheretyaner E. Apremilast (Otezla): a new oral treatment for adults with psoriasis and psoriatic arthritis. *P T.* 2015;40(8):495-500.
8. Danesh MJ, Beroukhi K, Nguyen C, Levin E, Koo J. Apremilast and adalimumab: a novel combination therapy for recalcitrant psoriasis. *Dermatol Online J.* 2015;21(6).
9. AbuHilal M, Walsh S, Shear N. Use of apremilast in combination with other therapies for treatment of chronic plaque psoriasis: a retrospective study. *J Cutan Med Surg.* 2016;20(4): 313-316.
10. Rothstein BE, McQuade B, Greb JE, Goldminz AM, Gottlieb AB. Apremilast and secukinumab combined therapy in a patient with recalcitrant plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(5):648-649.
11. Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(6):925-946; quiz 947-928.
12. Menter A, et al. Joint American Academy of Dermatology - National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:1445-86.
13. Maza A, Montaudie H, Sbidian E, et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in nonplaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2011;25 Suppl 2:19-27.
14. 1.-Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. In *JEADY* 2019; 33:464-483.
15. 2.- Menter A, Gelfand J, Connor C et al. Joint American Academy of Dermatology National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. In *J Am Acad Dermatol* 2020;82:1445-86.
16. Valenzuela F, Araya I, Correa H, De la Cruz C, Riveros T, Valdés MP. In *Rev Chil Dermatol* 2016(3): 27-46.
17. Papp KA, Strober B et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis a phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol* 2012;167(3):668-677.
18. F Valenzuela, N J Korman, R Bissonnette et al. Tofacitinib in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: long-term safety and efficacy in an open-label extension study. *Br J Dermatol.* 2018;179(4):853-862.
19. Walters IB, Burack LH, Coven TR, Gilleaudeau P, Krueger JG. Suberythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(6 Pt 1):893-900. Parrish JA.,
20. Parish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1981;76: 359-62
21. Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin. Exp Dermatol.* 2001;26:343- 350
22. Mudigonda T, Dabade TS, Feldman SR. A review of targeted ultraviolet B phototherapy for psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012 Apr; 66(4):664-72
23. 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. *Br. J. Dermatol.* 2010 163, pp1282-1290
24. Morita A. Current development in phototherapy for psoriasis, *J. of Dermatol.* 2018: 1-6 doi: 10.1111/1346-8138.14213.91.
25. Parlak N, Kundakci N, Parlak A, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy starting and incremental dose in patients with psoriasis: comparison of percentage dose and fixed dose protocols. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015;31(2):90- 7.
26. 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
27. Racz E., MD, Prens E. Phototherapy and Photochemotherapy for Psoriasis. *Dermatol. Clin.* 33 (2015) 79-89
28. Karrer S, Eholzer C, Ackermann G, Landthaler M, Szeimies RM. Phototherapy of psoriasis: comparative experience of different phototherapeutic approaches. *Dermatology* 2001; 202:108-15.
29. Dawe RS, Wainwright NJ, Cameron H, Ferguson J. Narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis: three times or five times weekly treatment? *Br J Dermatol* 1998; 138:833-9.
30. Yanovsky R, Huang K, Buzney E. Optimizing Narrowband UVB Phototherapy Regimens for Psoriasis. *Dermatol Clin* 38 (2020) 1-10
31. 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.
32. Archier E., Devaux S., Castela E., Gallini A, Aubin F, Le Maitre 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.

33. 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. *J EADV* 2012; 26 (Suppl. 3), 1–10.
34. 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
35. 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
36. Mahajan R, Kaur I, Kanwar AJ. Methotrexate/narrowband UVB phototherapy combination vs. narrowband UVB phototherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis e randomized single-blinded placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(5):595-600.
37. Elmetts CA, Lim HW et al. Joint American Academy of Dermatology e National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81:775-804.
38. Almutawa F, Thalib L, Hekman D, Sun Q, Hamzavi I, Lim HW. Efficacy of localized phototherapy and photodynamic therapy for psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015;31(1):5-14.
39. Youssef NY, Saleh HM, Abdallah MA. Pulsed dye laser in the treatment of psoriatic nails: a controlled study. *J Eur Acad. Dermatol Venereol*. 2017;31(1): e49-e50.

NUEVOS AGENTES BIOLÓGICOS EN PSORIASIS

Entre las nuevas estrategias terapéuticas para el manejo de la psoriasis los agentes biológicos han adquirido una importancia creciente en los últimos años. Éstos, son proteínas recombinantes producidas en distintas líneas celulares que buscan interrumpir las vías de inflamación, dirigiéndose específicamente a mediadores inmunes o genéticos involucrados en la progresión de estas enfermedades. En este sentido, recientemente se aprobó para el uso en psoriasis un nuevo Anti TNF- α llamado certolizumab pegol

Certolizumab (CTZ)

A diferencia de otros anticuerpos monoclonales anti TNF- α , el CTZ es un fragmento Fab recombinante humanizado expresado en un sistema de expresión bacteriana de *Escherichia coli* purificado y conjugado con polietilenglicol (PEG).¹ Esta particularidad, además de aumentar su vida media a 14 días, no le permite unirse al receptor Fc de la IgG fetal, impidiendo su paso por la barrera placentaria² o a la leche materna,³ haciendo seguro su uso en mujeres embarazada o en lactancia. La FDA (Food and Drugs Administration) aprobó su uso en enfermedad de Crohn, artritis reumatoide severa, espondilitis anquilosante y espondilitis axial no radiográfica, Artritis Psoriática y, desde el 2018 para Psoriasis en placa moderada a severa, indicación aprobada también por la EMA (European Medicines Agency).⁴ Su eficacia fue evaluada en 3 estudios Fase III multicéntricos randomizados y controlados por placebo. Los estudios CIMPASI-1 y 2, compararon dos dosis de CTZ, 200 mg (previa dosis de carga de 400 mg subcutáneos, las semanas 0, 2 y 4) o 400 mg subcutáneos cada dos semanas versus placebo.⁵ En el estudio CIMPACT, se agregó una rama adicional con Etanercept 50 mg.⁶ Quedó demostrado respuestas PASI75 (72.7% vs 70.6%) y PASI90 (51.3% vs 48.7%) en aquellos pacientes que recibieron CTZ 200 mg, comparando respuestas a la semana 48 y a la semana 144, respectivamente. Similar respuesta se observó en los pacientes que recibieron 400 mg, manteniendo PASI75 (84.4% vs 75.7%) y PASI 90 (62.7 vs 58.5%) en el mismo periodo de seguimiento.⁷ Por otro lado, CTZ tiene un perfil de seguridad bien establecido basado en una amplia experiencia clínica en pacientes con otras enfermedades

inmunomediadas. Las reacciones adversas más comunes fueron infecciones del tracto respiratorio superior, la mayoría de gravedad leve a moderada. Después de 48 semanas de tratamiento con CTZ, se detectaron anticuerpos antidroga (ADAb) en algunos pacientes. Sin embargo, su presencia no parece estar asociada con un aumento de los eventos adversos o pérdida de efectividad.⁸

Certolizumab pegol se comercializa en Chile como Cimzia® en jeringas pre-llenadas inyectables de 200 mg/ml. La dosis recomendada en Psoriasis es de 400 mg (2 jeringas) SC las semanas 0, 2, 4 y luego 200 o 400 mg cada 2 semanas.

Una nueva familia de biológicos ha aparecido en el mercado, esta vez apuntando al eje IL-23/IL-17. Con los nuevos agentes biológicos se espera lograr disminución de un 90% de la actividad de la enfermedad, siendo el nuevo estándar para respuesta clínica óptima. En nuestro país, tenemos nuevos biológicos aprobados o en vías de aprobación que se revisarán en esta actualización, los biológicos anti IL-23.

La IL-23 es una citoquina clave en la respuesta inmune protectora contra infecciones fúngicas y bacterianas. Sin embargo, una desregulación en su producción observada en psoriasis activa precozmente la cascada inflamatoria, mantiene el fenotipo de linfocitos Th17 y es crítica en la producción de citoquinas proinflamatorias. Ya se explicó el uso de Ustekinumab (anti IL-12 e IL-23) en la guía inicial,⁹ en esta actualización se verán los nuevos Tildrakizumab, Guselkumab y Risankizumab.¹⁰

Tildrakizumab (TDK):

Anticuerpo monoclonal del tipo IgG1/κ humanizado, de alta afinidad contra subunidad p19 de la IL-23 que puede administrarse vía SC, recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a severa (marzo, 2018).¹¹

Los ensayos clínicos reSURFACE 1 compararon dos dosis de TDK vs placebo (100 o 200 mg SBC) versus placebo. A la semana 12, los pacientes en TDK lograron PASI75 (>60% vs 6%) y PASI90 (35% VS 3%) independiente de la dosis y en un porcentaje significativamente superior a placebo.

En el estudio reSURFACE 2 se evaluaron ambas dosis de TDK vs placebo o Etanercept 50 mg, ambas dosis de TDK lograron disminuir en más 75% las lesiones de psoriasis en forma significativamente mayor que con etanercept (>60% vs 48%) a las 12 semanas de seguimiento. También incrementaron los índices de calidad de vida en los grupos que recibieron TDK en cualquier dosis vs placebo.¹² En ambos trabajos la incidencia de eventos adversos fue baja y comparable con placebo, siendo nasofaringitis el evento adverso más frecuente.

Tildrakizumab aún no está disponible en Chile, se comercializa bajo el nombre de Ilumya® y la dosis es 100 mg SC en la semana 0, semana 4 y luego cada 12 semanas.¹³

Guselkumab (GSK):

Anticuerpo monoclonal del tipo IgG1/λ completamente humano, que también está dirigido contra la subunidad p19 de la IL-23, aprobado desde el 2016 en Japón para el tratamiento de psoriasis vulgar y por la FDA para el tratamiento de la psoriasis en placa moderada a severa en julio de 2017.

Existen 3 ensayos clínicos randomizados que evalúan la efectividad de este fármaco. El estudio VOYAGE 1 evaluó GSK vs adalimumab vs placebo, 73,3% logró PASI90 a las 16 semanas de estudio en la rama GSK comparado con un 49,7% en el grupo adalimumab y 2,9% con placebo, siendo esta respuesta consistente y mantenida en las 48 semanas que duró el estudio.¹⁴ El estudio VOYAGE 2, consideró 3 grupos de pacientes con resultados similares, y se incluyó un grupo que suspendió el fármaco, recalando la importancia de no suspender la indicación ya que ellos perdieron la efectividad lograda. Consistentemente con los resultados del estudio VOYAGE 1, se lograron grandes mejoras en los índices de compromiso regional por la psoriasis (cuero cabelludo, ungueal y manos/pies) y calidad de vida.¹⁵ En el estudio NAVIGATE, comparó guselkumab con ustekinumab demostrándose la superioridad del primero. Más del 50% de los pacientes alcanzó PASI90 e IGA 0/1 con GSK vs 24% en el grupo ustekinumab con cambios importantes en la calidad de vida. En este trabajo se reportó eventos adversos leves, especialmente nasofaringitis, similar al uso de otros biológicos.¹⁶

Guselkumab está aprobado y disponible en Chile bajo el nombre de Tremfya® en unidades de 100 mg y la dosis es 100 mg SC semana 0, luego 100 mg SC semana 4 y luego cada 8 semanas.¹²

Risankizumab (RSK):

Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se une selectivamente a subunidad p19 de la IL-23 heterodimérica.¹⁷ En el 2019 RSK recibió aprobación en Japón para su uso en el tratamiento de adultos con psoriasis vulgar, al igual que Canadá, EE. UU. y Europa, para pacientes con psoriasis moderada a severa.¹⁸

El estudio SustaIMM evaluó la seguridad y eficacia de RSK en población japonesa con Psor en placa moderada a severa, determinó la recomendación actual de dosificación de 150 mg sc basales (dos inyecciones SC de 75 mg cada una), repetido a la cuarta semana, seguido de iguales dosis de mantención cada 12 semanas. Con este esquema se demostró tasas de respuesta a PASI90 mayores al 75% versus un <10% con placebo, a la semana 16 de evaluación, con un perfil de seguridad similar y resultados consistentes y manteni-

dos la semana 52 en que terminó la evaluación.¹⁹ Hay cuatro ensayos fase 3 multicéntricos claves que evalúan la eficacia de RSK, UltIMMA 1 y 2, IMMvent e IMMhance.²⁰ UltIMMA-1 y UltIMMA-2 comparan RSK 150 mg SC versus ustekinumab dosis habitual aprobada (45 o 90 mg según peso del paciente, < 100 o > 100 kgs, respectivamente) o placebo. Ambos estudios fueron concordantes con resultados previos, demostrando la superioridad de RSK respecto a Ustekinumab. Los pacientes en el grupo RSK alcanzaron en más del 75% PASI90 y en cerca del 85% sPGA 0/1 vs 42% de PASI90 con un 62% promedio de sPGA 0/1 para ustekinumab y sólo de un 5 a un 7% en el grupo placebo para valores de PASI90 y sPGA.²¹ De manera similar, en el estudio IMMvent se evalúa RSK frente a Adalimumab. La tasa más alta de respuesta a la semana 16, se logró en los pacientes que recibieron RSK. En todos los ensayos, la tasa de eventos adversos fue comparable con placebo y baja.²²

Risankizumab se comercializa bajo el nombre de Skyrizi® y viene en unidades de 75 mg SC, siendo su dosis 150 mg (2 inyecciones subcutáneas) semana 0, luego semana 4 y luego cada 12 semanas.¹³

(ver Tabla 15)

Tabla 15

Nuevos biológicos disponibles^{5-8,12-14,19,23}

Fármaco	Dosis	Eficacia	Efectos adversos frecuentes	Vida media
Certolizumab (Cimzia®)	400 mg SC semanas 0, 2 y 4, luego 200 o 400 mg cada 2 semanas	72.9% PASI 75 42.7% PASI 90 54% PGA 0/1	Nasofaringitis Infecciones respiratorias altas Alteraciones gastrointestinales	14 días
Tildrakizumab (Ilumya®)	100 mg SC semanas 0, 4 y luego cada 12 semanas	62.9% PASI 75 36.8% PASI 90 12.5% PASI 100	Nasofaringitis Cefalea Infecciones respiratorias altas	23 días
Guselkumab (Tremfya®)	100 mg SC semanas 0, 4 y luego cada 8 semanas	86.8% PASI 75 67.3% PASI 90 35.7% PASI 100	Nasofaringitis Cefalea Infecciones respiratorias altas	18 días
Risankizumab (Skyrizi®)	150 mg SC semanas 0, 4 y luego cada 12 semanas	89.2% PASI 75 71.6% PASI 90 40.4% PASI 100	Nasofaringitis Cefalea Sinusitis	11 días

Recomendaciones en el uso de terapia biológica

Distintas guías internacionales mantienen el monitoreo que recomendamos en la guía anterior 9 y el seguimiento a estos pacientes. Tampoco existe una categorización de uso de biológicos como primera o segunda línea ante un paciente virgen a terapia biológica o después de falla a terapia biológica previa, por lo que, frente a un paciente candidato, se debe elegir la terapia biológica según sus comorbilidades y preferencias.¹³

Biosimilares

En los últimos años, han llegado a nuestro país productos biosimilares²⁴ que son agentes biológicos altamente similares al producto innovador, que han pasado por evaluaciones de comparabilidad tanto cualitativas en pruebas de laboratorio, como en estudios clínicos que demuestran su equivalencia terapéutica, seguridad e inmunogenicidad.²⁵ A nuestro conocimiento, en Chile existen biosimilares para Infliximab llamado Remsima® y de Adalimumab cuyos nombres comerciales son Amgevita® Idacio® e Hyrimoz®. La posología es igual al producto innovador de cada uno, sin ofrecer ventajas clínicas, sino solo un precio menor, aunque variable en distintos países. Como clínicos debemos estar atentos a que los productos cumplan con la normativa chilena vigente para los productos biosimilares (Norma técnica 170 sobre el registro sanitario de productos biotecnológicos derivados de técnicas ADN recombinantes de agosto 2014), ya que otros productos sin estudios clínicos en humanos han sido comercializados en Latinoamérica con problemas en la seguridad de los pacientes. Estos productos se denominan “intentos de copia” y han sido eliminados de diversos países por el aumento de efectos adversos secundarios a su uso.²⁴

REFERENCIAS

1. Thalayasingam N, Isaacs JD. Anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(4):549-567. doi:10.1016/j.berh.2011.10.004
2. Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):228-233. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212196
3. Clowse ME, Förger F, Hwang C, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1890-1896. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211384
4. Lee A, Scott LJ. Certolizumab Pegol: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *BioDrugs.* 2020;34(2):235-244. doi:10.1007/s40259-020-00416-z
5. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaçi D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(2):302-314.e6. doi:10.1016/j.jaad.2018.04.012
6. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(2):266-276.e5. doi:10.1016/j.jaad.2018.04.013
7. Gordon KB, Warren RB, Gottlieb AB, et al. Long-term efficacy of certolizumab pegol for the treatment of plaque psoriasis: 3-year results from two randomized phase III trials (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *Br J Dermatol.* 2021;184(4):652-662. doi:10.1111/bjd.19393
8. Blauvelt A, Paul C, van de Kerkhof P, et al. Long-term safety of certolizumab pegol in plaque psoriasis: pooled analysis over 3 years from three phase III, randomized, placebo-controlled studies. *Br J Dermatol.* 2021;184(4):640-651. doi:10.1111/bjd.19314
9. Valenzuela F, Araya I, Correa H et al. Guías clínicas chilenas para el manejo de la psoriasis. *Rev Chil Dermatol* 2016; 32:28-46.
10. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, et al. The Role of IL-23 and the IL-23/Th17 Immune Axis in the Pathogenesis and Treatment of Psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2017;31(10):1616-1626. doi:10.1111/jdv.14433
11. Frampton JE. Tildrakizumab: A Review in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(2):295-306. doi:10.1007/s40257-019-00435-9
12. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2017;390(10091):276-288. doi:10.1016/S0140-6736(17)31279-5
13. Menter A, Strober B, Kaplan D et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1029-72.
14. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):405-417. doi:10.1016/j.jaad.2016.11.041

15. Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, p. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):418-431. doi:10.1016/j.jaad.2016.11.042
16. Langley RG, Tsai TF, Song M, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab in Patients with Psoriasis who have an inadequate response to Ustekinumab: Results of the Randomized, Double-Blind, Phase 3 NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. 178(1):114-123. doi:10.1111/bjd.15750.
17. Gu C, Yang J. Risankizumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(9):851-857. doi:10.1080/17512433.2019.1657829
18. McKeage K, Duggan S. Risankizumab: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(8):893-900. doi:10.1007/s40265-019-01136-7
19. Ohtsuki M, Fujita H, Watanabe M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from the SustalMM phase 2/3 trial. *J Dermatol*. 2019;46(8):686-694. doi:10.1111/1346-8138.14941
20. Reddy V, Yang EJ, Myers B, Liao W. Clinical evaluation of risankizumab-rzaa in the treatment of plaque psoriasis. *J Inflamm Res*. 2020;13:53-60. doi:10.2147/JIR.S215196
21. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392(10148):650-661. doi:10.1016/S0140-6736(18)31713-6
22. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10198):576-586. doi:10.1016/S0140-6736(19)30952-3
23. Armstrong A, Puig L, Joshi A. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis A Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2020;156:258-269
24. de la Cruz C, Carvalho A, Dorantes G et al. Biosimilars in psoriasis: Clinical practice and regulatory perspectives in Latin America. *J Dermatol* 2017;44:3-12
25. Carretero Hernandez G, Puig L. The use of biosimilar drugs in psoriasis: a position paper. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106: 249–251.

PSORIASIS EN PEDIATRÍA

La psoriasis es una enfermedad crónica, sistémica que afecta aproximadamente 1% de la población pediátrica. Un tercio de los pacientes con psoriasis presentan su primer brote antes de los 18 años de edad. Frecuentemente evoluciona en brotes y se asocia con un deterioro en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares/cuidadores. Puede acompañarse de variadas comorbilidades incluyendo artritis psoriática.

Cuantificación de severidad

La severidad de la psoriasis puede cuantificarse usando diversos métodos. Uno de los más utilizados es el área total de superficie comprometida (BSA por sus siglas en inglés: total Body Surface Area), donde el 1% es la palma más los dedos de la mano del paciente. Se considera 3% o menos de compromiso como enfermedad leve, 3-10% como moderado y BSA > a 10% como enfermedad severa. Debe tomarse en cuenta el impacto negativo sobre calidad de vida incluyendo tanto factores físicos como emocionales, psicológicos y sociales para determinar el grado de severidad de la enfermedad en ese paciente y así diseñar el plan de tratamiento a la medida. Existen métodos diseñados para determinar el impacto sobre la calidad de vida tales como el “Children’s Dermatology Life Quality Index” (CDLQI) en su forma escrita y en formato de comics para niños entre 4-16 años el cual evalúa prurito, sueño, impacto sobre relaciones sociales y actividades y eficacia de tratamientos.^{1,2}

El PASI (Psoriasis Area and Severity Index) es otro instrumento utilizado para cuantificar la severidad y extensión de la psoriasis, tomando en cuenta el área comprometida, eritema, descamación e infiltración de las placas, con un score entre 0 y 72. Este método de evaluación se usa en trabajos de investigación, menos en la práctica clínica y hay poco reportes en su uso en población pediátrica.

Gatillantes y comorbilidades

La psoriasis puede ser gatillada o exacerbada por infecciones, factores estresantes ambientales, fisiológicos y emocionales, como también por trauma cutáneo (fenómeno de Koebner). En niños, se asocia a estrés emocional, aumento en el índice de masa cor-

poral, tabaquismo pasivo, e infecciones por estreptococo grupo A beta hemolítico faríngeo o perianal, enfermedad de Kawasaki, suspensión de corticoides sistémicos y anti TNFs.^{3,4,5,6,7}

Los pacientes adultos con psoriasis presentan múltiples co-morbilidades asociadas, estas se han descrito también en niños con psoriasis, y además la asociación con asma.

Artritis psoriática (APs)

Se calcula una prevalencia de 0.7% en el total de pacientes pediátricos con psoriasis, comprendiendo un total de 6-8% de todos los casos de artritis inflamatoria en niños.⁸ En 80% de los niños con APs, ésta precede por 2-3 años a la aparición de la enfermedad cutánea.⁹ La APs aparece con 2 peak en niños: entre los 2 y 3 años y luego entre los 10 y 12.⁹ Las niñas menores tienden a presentar enfermedad oligoarticular y dactilitis, niños mayores tienden a presentar entesitis y compromiso axial.⁹ Debe descartarse AR en los niños.

Los niños con APs presentan uveítis con una prevalencia entre 1,5 y 25%, no así lo que no se ve en pacientes con enfermedad psoriática limitada a la piel.⁹

Por lo tanto, debe educarse al paciente y su cuidador sobre el riesgo y los síntomas de artritis psoriática. Deben buscarse signos y síntomas de APs en cada control y derivar a reumatólogo infantil en caso sospecha artritis. Del mismo modo, a pacientes pediátricos con psoriasis y artritis debe preguntársele por síntomas y signos de uveítis en cada control y derivar a oftalmólogo en caso de síntomas.

Obesidad y síndrome metabólico

La incidencia de obesidad esta aumentada en niños con enfermedad psoriática en comparación a niños sin psoriasis. Se encontró que 30% de los niños con psoriasis tenían síndrome metabólico en comparación a niños control.¹⁰

Tanto en la obesidad como en la psoriasis están aumentadas las citoquinas proinflamatorias y la expresión de adiponectina esta disminuída. En la psoriasis y en la obesidad están aumentados los linfocitos T helper 1 y 17, lo cual mantiene un círculo que man-

tiene ambas condiciones.⁴ Pareciera que la obesidad precede el inicio de la psoriasis.¹¹

Todo niño psoriático obeso debe hacerse un screening para descartar síndrome metabólico y derivar a médico para tratamiento de su obesidad y comorbilidades asociadas.

En pacientes adultos con obesidad, síndrome metabólico y psoriasis existe una asociación con hígado graso no alcohólico, de ahí entonces todo niño mayor de 9 años obeso, con o sin psoriasis se recomienda controlar con transaminasas a partir de los 9 años cada tres años para descartar enfermedad hepática.¹²

Enfermedad Cardiovascular

En adolescentes con psoriasis se han encontrado elevados: colesterol total, LDL, triglicéridos, y transaminasas,¹³ otros encontraron mayor incidencia de HTA, diabetes arritmias enfermedad cardiaca valvular.¹⁴ Esto se explicaría por el estado pro-inflamatorio tanto de la psoriasis, como de la obesidad.

Debe educarse al paciente y su familia sobre el mayor riesgo cardiovascular. Aquellos pacientes en los cuales se detecta obesidad, dislipidemia, diabetes, hipertensión, síndrome metabólico deben ser derivados al especialista adecuado para su manejo y seguimiento.

Dislipidemia

Se estima que la prevalencia de dislipidemia en niños psoriáticos es el doble de aquella de niños sin psoriasis.¹⁴

Debe educarse al paciente y sus cuidadores acerca del mayor riesgo de lipidemia y factores asociados.

Se sugiere tomar una muestra para medir el perfil lipídico entre los 9 y 11 años y otra entre los 17 y 21.

Hipertensión arterial

Existen estudios con resultados contradictorios respecto de la asociación de hipertensión arterial y psoriasis en niños. Sin embargo, como esta asociación está bien establecida en adultos, se sugiere control anual de presión arterial en niños con psoriasis.¹⁵

Resistencia a la Insulina

Se cree que la prevalencia de insulino-resistencia en niños con psoriasis es el doble de aquella en controles. Aquellos niños psoriáticos que además son obesos tienen mayor probabilidad de ser insulino resistentes que aquellos niños con psoriasis y peso normal.

Debe educarse a pacientes y cuidadores sobre mayor riesgo de diabetes e insulino resistencia.

Se sugiere control con glicemia en ayunas en todo niño psoriático con sobrepeso u obeso.

Salud mental

El tener una enfermedad cutánea que es visible produce stress en los niños y deteriora su calidad de vida. Es frecuente que sufran bullying y discriminación por su enfermedad. Esto afecta negativamente el hacer actividades recreativas pudiendo traducirse en estados ansiosos, depresivos o de alto riesgo. En un estudio realizado en Dinamarca se encontró que además tenían mayor riesgo de abusar del alcohol, drogas, desordenes de la alimentación uso de benzodiacepinas y ansiolíticos.^{16,17}

Debe interrogarse a los pacientes acerca de síntomas de depresión y ansiedad. También preguntar por el abuso de alcohol y drogas. Derivar en caso de sospecha de enfermedad mental o abuso de sustancias.

Enfermedades inflamatoria intestinal (EII)

En revisiones de bases de datos aparece que las EII son 3-4 veces más frecuentes en niños con psoriasis que aquellos sin psoriasis. Por consiguiente, se sugiere hacer un screening para EII en pacientes psoriáticos con síntomas gastrointestinales, retardo de crecimiento y baja de peso no intencional.^{9,18}

TRATAMIENTOS TÓPICOS

Todo paciente psoriático debe humectarse la piel, ayudando así a reparar la barrera cutánea, aumentando el confort y ayudando a disminuir el prurito. En nuestro país es especialmente importante dadas las condiciones de baja humedad ambiental y la dureza del agua potable. En niños, siendo el prurito un

síntoma frecuente, pueden indicarse antihistamínicos y ajustar su dosis según respuesta clínica.

Corticoides tópicos

Dentro de los tratamientos específicos, los corticoides tópicos se usan en enfermedad psoriática localizada frecuentemente, aunque en forma "off-label", ya que no existen estudios clínicos extensos para este grupo etéreo.

Debe tomarse en cuenta la localización, extensión y grosor de las lesiones para indicar tipo de corticoide, vehículo, frecuencia de uso, esquema de aplicación.

En general en zonas delgadas de piel: cara, cuello, pliegues y genitales se prefieren corticoides de baja potencia, en crema, 2 veces al día por 1-2 semanas y luego reducir su frecuencia al mínimo que mantenga la piel libre de enfermedad.

En sitios de piel gruesa, incluyendo cuero cabelludo se pueden usar corticoides de mayor potencia con el mismo esquema. El vehículo dependerá de la zona afectada, prefiriéndose loción o espuma en cuero cabelludo.

Pacientes de entre 0 a 6 años, debido a su mayor superficie cutánea en comparación a adultos, son más susceptibles a supresión del eje hipotálamo hipofisario. Los corticoides de alta potencia deben ser usados con precaución, y el dermatólogo debe asegurarse de su uso correcto, evitando el uso excesivo y los posibles efectos adversos. En cada consulta debe recordarse a los cuidadores, en que sitios pueden usarse, la cantidad a aplicar y el tiempo de uso. También debe advertirse al cuidador del efecto de rebote si lo suspenden bruscamente.^{19,20}

Inhibidores tópicos de la calcineurina (ITC)

Los ITC son recomendados como tratamiento de primera línea para psoriasis de la cara, genitales y pliegues.¹⁹ En Chile se encuentran el pimecrolimus crema y tacrolimus 0.1% (dosis pediátrica) 0,3% (dosis adulto) ungüento, aunque el abastecimiento de ambos es irregular. Son ahorradores de corticoides. El riesgo teórico de causar linfomas con el uso tópico no ha sido comprobado, por lo cual se le quitó la advertencia del FDA.

Análogos tópicos de la Vitamina D

Inhiben la proliferación de queratinocitos, síntesis de DNA y promueve la diferenciación de queratinocitos. Tiene un efecto ahorrador de corticoides lo cual es importante en niños. Es seguro, efectivo y en general bien tolerado aunque puede causar irritación sobre todo en pliegues. Debe usarse en áreas pequeñas (menos del 10% BSA) por el riesgo de causar hipercalcemia.^{21,22}

Son tres en el mercado mundial: calcipotriol, calcitriol y calcipotrieno. En Chile disponemos de calcipotriol en ungüento o calcipotriol combinado con betametasona en ungüento o gel. Se prefiere la formulación combinada para iniciar tratamiento 1-2 veces al día hasta lograr control, y luego continuar con calcipotriol solo de mantención. Tiene un costo elevado lo cual limita su uso más amplio. Pueden alternarse con corticoides solos, ITCs y alquitrán de hulla para maximizar beneficios, minimizar efectos adversos y costos.

Antralina

La antralina (ditanol) es una quinona que inhibe el recambio celular a nivel epidérmico al inhibir las mitosis y la síntesis del DNA. En Chile debe formularse y son escasos los médicos que la usan. Se formula en concentraciones crecientes de 0.01% al 4% en asociación con ácido salicílico y se aplica partiendo con 15 minutos y aumentando lentamente hasta 45 minutos. Produce remisiones de hasta 5.5 meses y en general causa irritación, la cual puede ser severa. Sin embargo, autores europeos la proponen como tratamiento en pacientes pediátricos antes de pasar a fototerapia o terapia sistémica.²²

Alquitrán de hulla

Su mecanismo de acción se desconoce aunque es un agonista del receptor de aryl carbono. Se usa por su efecto anti-inflamatorio y anti-proliferativo en psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica. En Chile existe en formato champú, y se puede formular en recetario magistral en crema o ungüento al 2-5 %. Tradicionalmente, el ungüento se utilizaba en combinación con UVB en la terapia de Goeckerman, el cual está prácticamente en desuso.

Un estudio retrospectivo con pacientes con psoriasis recalcitrante tratados con Goeckerman, mostró buena respuesta y remisiones en promedio de 2,6 años en 85% de los pacientes.²³ Los efectos adversos incluyen foliculitis, irritación, dermatitis de contacto, fototosensibilidad y toxicidad. Además, se mancha la ropa, piel, baño etc. Existe un riesgo teórico de carcinogénesis con su uso prolongado. Existen estudios que muestran excreción urinaria de metabolitos de alquitrán de hulla y aberraciones cromosómicas en linfocitos de niños tratados con fototerapia por su psoriasis.²⁴

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 (290-320nm), 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)²⁵. Esta penetra hasta la unión dermo-epidérmica con mucha mejor tolerancia y es especialmente efectiva en psoriasis.²⁶ 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 localizada.²⁷ Últimamente se han agregado nuevas terapias localizadas en base a Radiación ultravioleta B potenciada, como por ejemplo el láser o lámpara excimer, ambos de 308 nm pero este último con radiación colimada como todo láser.²⁸ La fototerapia sigue siendo hoy en día una terapia útil en psoriasis moderada a severa, tanto en adultos como en niños. 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.^{29,30} El psoraleno se une a las bases del DNA y al foto activarse con la UVA induce detención efectiva del ciclo celular.²⁷

En niños debemos tener consideraciones especiales al indicar la fototerapia; Fuera de la indicación terapéutica que considera tipo de psoriasis, extensión, compromiso en su calidad de vida y tratamientos previos debemos preguntar condicionantes familiares y escolares. Horario escolar y de actividades extra-programáticas y capacidad de los padres o cuidadores de llevarlos al tratamiento varias veces a la semana. En caso de fototerapia en cabina, no existe una edad determinada para indicarla ya que depende de la capacidad del niño de estar quieto, comprender las instrucciones y no quitarse los lentes protectores, lo que habitualmente es alrededor de los 6 años. Los padres o cuidadores pueden estar acompañándolos desde afuera conversando o cantando con ellos en caso de ser muy pequeños, incluso pueden estar mirándolos por la ventana.³¹⁻³²

Debemos tener además algunas condicionantes técnicas; Dado que la irradiancia óptima de los tubos de radiación ultravioleta es en el centro, en caso de niños pequeños, debemos considerar subirlos a una tarima para estar adecuadamente expuestos. El personal operador debe estar entrenado en la relación con niños y sus padres, en la sesión de inicio debe mostrarles la cabina y su modo de funcionamiento, junto a los padres tomar una foto al inicio de la terapia y al final de las sesiones. Los niños y sus padres deben saber qué tipo de tratamiento hará, los resultados esperables y sus posibles efectos adversos. Los padres o cuidadores deben firmar el consentimiento informado junto a sus hijos y en caso de niños mayores de 14 años, ellos además deben firmar su asentimiento. Los niños deben ir siempre acompañados de sus padres o cuidadores, en cada sesión el operador debe consignar posibles efectos adversos como eritema o prurito y si el niño ha comenzado tratamiento con algún medicamento nuevo. 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 control con el médico foto terapeuta será cada 12 sesiones o en el momento de detectarse alguna complicación. Al final del tratamiento se emitirá un informe en que conste

tolerancia, resultados y dosis acumulada de radiación ultravioleta

Se indica fototerapia UVB de banda angosta en caso de psoriasis moderada o severa, en psoriasis gutatta o en caso de que las terapias tópicas no hayan funcionado, también en niños que tengan contraindicación para terapias sistémica.³⁰ Nivel de evidencia II-III, (recomendación B).

Está absolutamente contra indicada en xeroderma pigmentoso y en caso de enfermedades fotosensibles en el espectro B como la urticaria solar y otras.³¹ La dosis de inicio se determina según fototipo en niños mayores de 12 años. En niños menores considerando el menor grosor de la piel y su sensibilidad, sugerimos una dosis de inicio de 200mJ/cm. Los incrementos se harán según tolerancia y se puede ajustar según fototipo llegando hasta un 20% de la dosis anterior. La frecuencia ideal es de 3 veces a la semana la que puede bajarse a 2 veces por semana una vez obtenido un porcentaje importante de mejoría medido en PASI o BSA.^{15,33}

La puvaterapia se indica sólo en niños mayores de 12 años, se prefiere la puva tópica y se reserva para las lesiones palmo plantares. Nivel de evidencia III y de recomendación C.^{15,31}

Los efectos adversos de la fototerapia en los niños son similares a los adultos e incluyen eritema con dolor, ampollas, hiperpigmentación y prurito. En caso de UVBnb no se ha comprobado efecto carcinogénico a largo plazo, sí en caso de fotoquimioterapia. El uso estricto de protección ocular minimiza el riesgo de cataratas a largo plazo.^{34,35}

Existe poca evidencia en uso de lámpara o láser excimer en psoriasis en niños, aunque podría ser útil en placas localizadas recalcitrantes o en lesiones palmo plantares.¹⁵

TRATAMIENTOS SISTÉMICOS No BIOLÓGICOS

Hasta la fecha, son escasos los ensayos clínicos randomizados que evalúan la eficacia y seguridad de las terapias sistémicas en pacientes pediátricos. Por esta razón, la mayoría de los tratamientos en este grupo etario son utilizados off-label, basados principalmente

en estudios retrospectivos, reportes de series de casos y en la literatura y experiencia clínica del uso de éstos en adultos.

Los tratamientos sistémicos y biológicos, al igual que en adultos, se reservan para pacientes con psoriasis moderada a severa, que hayan fallado en responder a terapias tópicas o que tengan compromiso importante en su calidad de vida.

Metotrexato:

Su uso en pediatría ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de artritis idiopática juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal y malignidades, pero su uso en psoriasis aún es off-label.

Son escasos los estudios prospectivos y ensayos clínicos randomizados que evalúan metotrexato en niños. Ergun et al, en un estudio prospectivo multicéntrico evaluando la eficacia y seguridad de metotrexato en 88 pacientes seguidos por 12 meses, reporta que al menos un 34% logra PASI 75,³⁶ resultado similar a lo observado Van Geel, en un análisis prospectivo, longitudinal, observacional del registro CAPTURE, que evaluó a 25 pacientes recibiendo metotrexato por 48 semanas. En éste, se analiza además el impacto en la calidad de vida, describiendo a las 24 semanas una disminución del puntaje de CLDQI de la cohorte de 9 a 3.8 y una disminución del PGA de 3.0 a 1.2.³⁷

El único ensayo clínico randomizado a la fecha, que evalúa metotrexato en pediatría, lo compara con adalimumab, observándose respuesta PASI 75 en 37% a las 16 semanas y 46% de eventos adversos, la mayoría (57%) infecciones.³⁸

En la literatura, se han reportado eventos adversos (EAs) hasta 76% de los pacientes,^{36,38,39} sin embargo, la mayoría leves y transitorios, siendo bien tolerado hasta por el 90% de los pacientes.³⁶ Los EAs comunes son: Gastrointestinales (náuseas, dispepsia), elevación de transaminasas, fatiga. Menos frecuentes: infecciones (principalmente de piel y tracto respiratorio superior), alteración glóbulos blancos. EAs severos como supresión medular, toxicidad hepática o pulmonar han sido raramente reportados en niños.³⁷ Hasta la fecha no hay reportes de trastornos linfoproliferativos asociados ni fibrosis hepática en niños.¹⁵

La administración subcutánea versus oral, tendría mejor tolerancia gastrointestinal, mejor biodisponibilidad y mayor eficacia en dosis bajas, sin embargo, esta suele no ser la vía de elección en pacientes pediátricos.¹⁵ El uso de ácido fólico durante el tratamiento reduce los EAs del metotrexato. Se han descrito principalmente 3 esquemas de uso: Ácido fólico 1 vez a la semana, 6 días a la semana o 7 días a la semana. La administración de ácido fólico 6 o 7 días a la semana se asocia a menor probabilidad de EAs gastrointestinales. No se han observado diferencias de eficacia medida como variación del PGA entre los distintos esquemas de ácido fólico.³⁹

En relación a la evidencia disponible, metotrexato es considerado tratamiento sistémico de primera línea en pacientes pediátricos con psoriasis moderada-severa en diversas guías clínicas internacionales, incluida la guía Latinoamericana SOLAPSO.³⁹⁻⁴⁴ (ver Tabla 16)

Ciclosporina:

Si bien su uso no ha sido aprobado para pacientes con psoriasis, sí está aprobada para pacientes trasplantados mayores de 6 años.⁴⁵

Por su rápido inicio de acción es una buena alternativa para el tratamiento de pacientes con psoriasis pustular, eritrodérmica o rebrotes severos de psoriasis, por un periodo acotado de tiempo.^{15,45-47} La mejoría clínica puede observarse desde la segunda semana, siendo el peak de mejoría entre las 4-8 semanas.^{42,47}

La farmacocinética de la ciclosporina en niños es diferente a la de los adultos. La absorción intestinal, la distribución en fluidos corporales y tejidos, el metabolismo y el aumento del clearance (hasta 4 veces el de los adultos), puede hacer necesario usar mayores dosis, sin embargo, se debe considerar que a mayor dosis aumenta la toxicidad.^{15,46} En tratamientos para psoriasis por periodos cortos, no es necesario el ajuste según niveles de concentración mínima.

En general es bien tolerada en niños.³⁶ Los EAs más comunes reportados son: hiperplasia gingival, hipertricosis, cefalea, hipertensión, pérdida de apetito. La nefrotoxicidad es uno de los efectos adversos que causa mayor preocupación con el uso a largo pla-

Tabla 16

Uso de terapias sistémicas en pacientes pediátricos

Metotrexato ^{15,39,42,54}		Ciclosporina ^{15,36,45-47}	
Dosis	Menores de 13 años: 0.1-0.7mg/kg/semana o 10-15mg/m ² / semana Mayores de 13 años: igual adultos	Dosis	2-5mg/kg/día, dividido en 2 dosis.
Dosis escalada	1.25-5mg/ semana	Reducción dosis	Se recomienda iniciar a dosis más altas, y una vez lograda la estabilización de la enfermedad por 1 o 2 meses, comenzar con una reducción progresiva.
Dosis máxima	20-25 mg/semana Una vez alcanzado el objetivo terapéutico, disminuir lentamente a la menor dosis necesaria para mantener la respuesta. Reducción 2,5mg/semana cada 2-3 meses	Duración tratamiento	Uso por periodos cortos 3-6 meses. Máximo 2 años.
Eficacia	40% PASI 75 a los 4-6 meses.	Eficacia	40% PASI 75
Evaluación pre tratamiento	36% PGA 0/1 a los 4-6 meses Hemograma, perfil hepático, función renal, albúmina, test de embarazo en niñas adolescentes en edad fértil. De acuerdo al contexto clínico y epidemiológico, considerar estudio de tuberculosis latente, VIH, hepatitis B y C.	Evaluación previa	Hemograma, electrolitos plasmáticos, magnesio, creatinina, BUN, ácido úrico, perfil lipídico. Presión arterial. Considerar VIH en pacientes en riesgo.
Evaluación durante tratamiento	Hemograma, perfil hepático, función renal, test de embarazo en niñas adolescentes en edad fértil. Al mes de tratamiento, luego cada 2-3 meses. Evaluación infecciones 1 vez al año.	Evaluación durante tratamiento	Presión arterial semanalmente el primer mes. Luego en cada control. Hemograma, electrolitos plasmáticos, magnesio, función renal, perfil lipídico a las 2 semanas, luego cada 1 mes.
Consideraciones	Usar ácido fólico (en esquema descrito previamente) Las transaminasas hepáticas sufren una elevación transitoria 3-4 días posterior a la administración de metotrexato. Se recomienda medir las pruebas hepáticas 4-6 días posterior a su administración En pacientes en edad fértil asegurar anticoncepción durante tratamiento hasta 3 meses post suspensión de metotrexato (mujeres) y 1 mes (hombres).	Contra-indicaciones	En niños con infecciones severas activas, inmunodeficiencias, niños no vacunados, enfermedad renal, hipertensión.
Contra-indicaciones	Insuficiencia hepática. Usar con precaución en niños con obesidad y diabetes. Ajustar dosis en enfermedad renal. Embarazo Uso de alcohol en adolescentes	Vacunas	Vacunas vivas atenuadas están contraindicadas durante tratamiento. Seguir programa nacional de inmunizaciones de Chile. Vacuna VHB en pacientes que no la han recibido. Vacunación influenza anual.
Vacunas	Vacunas vivas atenuadas están contraindicadas. Seguir programa nacional de inmunizaciones de Chile. Vacuna VHB en pacientes que no la han recibido. Vacunación influenza anual.		
Acitretin ^{36, 41,42,45,55,56}			
Dosis	0.2-0.5mg/kg de peso	Dosis	0.2-0.5mg/kg de peso
Dosis máxima	1mg/kg de peso	Dosis máxima	1mg/kg de peso
Eficacia	44-47% PASI 75 a los 3 meses	Eficacia	44-47% PASI 75 a los 3 meses
Consideraciones	Su uso en niñas en edad fértil requiere de método anticonceptivo estricto durante tratamiento y hasta por 3 años después de haberlo suspendido. En niñas adolescentes, que requieran retinoides para el control de su enfermedad, podría considerarse el uso de isotretinoína asociado a método anticonceptivo en reemplazo de acitretin.	Consideraciones	Su uso en niñas en edad fértil requiere de método anticonceptivo estricto durante tratamiento y hasta por 3 años después de haberlo suspendido. En niñas adolescentes, que requieran retinoides para el control de su enfermedad, podría considerarse el uso de isotretinoína asociado a método anticonceptivo en reemplazo de acitretin.
Evaluación pre tratamiento	Hemograma, perfil hepático, perfil lipídico, función renal. Test de embarazo en niñas en edad fértil.	Evaluación pre tratamiento	Hemograma, perfil hepático, perfil lipídico, función renal. Test de embarazo en niñas en edad fértil.
Evaluación durante tratamiento	Perfil hepático, perfil lipídico al mes, luego cada 2-3 meses. Test de embarazo en niñas edad fértil. Evaluar síntomas articulares y de columna, evaluar percentiles de crecimiento. En niños en uso por tiempo prolongado solicitar radiografía de columna anual	Evaluación durante tratamiento	Perfil hepático, perfil lipídico al mes, luego cada 2-3 meses. Test de embarazo en niñas edad fértil. Evaluar síntomas articulares y de columna, evaluar percentiles de crecimiento. En niños en uso por tiempo prolongado solicitar radiografía de columna anual
Contraindicaciones	Embarazo	Contraindicaciones	Embarazo
Vacunas	Vacunas vivas atenuadas están permitidas. Seguir programa nacional de inmunizaciones en Chile.	Vacunas	Vacunas vivas atenuadas están permitidas. Seguir programa nacional de inmunizaciones en Chile.

zo por la vasoconstricción de las arteriolas renales.¹⁵ Otros EAs son inmunosupresión y a largo plazo riesgo de cáncer de piel no melanoma y linfoma. Por esta razón se debe evitar el uso de PUVA concomitante. (ver Tabla 16)

Acitretin:

Su uso, al igual que las otras terapias sistémicas, no ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de psoriasis en niños.

La evidencia disponible sobre el uso de acitretin en niños con psoriasis se limita a reportes o series de casos, y el conocimiento sobre su perfil de eficacia y seguridad proviene principalmente de su uso en adultos o en niños con trastornos genéticos de la queratinización.⁴⁸

Su uso en niños con psoriasis ha mostrado ser eficaz y seguro en dosis bajas, principalmente en: psoriasis pustular generalizada con o sin mutación de IL36N,⁴⁹ psoriasis eritrodérmica, palmo plantar y psoriasis en placa severa recalcitrante. La eficacia es dosis dependiente y suele observarse una alta tasa de recaída una vez suspendido el fármaco.⁴⁹⁻⁵¹

La decisión de su uso en edad pediátrica se ve influenciada principalmente por los potenciales efectos adversos. La mayoría de los EAs son revertidos una vez retirada la terapia. Los EAs comunes descritos son: xerosis labios, boca seca, xeroftalmia, queilitis, epistaxis, estomatitis, fotofobia, rinitis. Se ha descrito alopecia, fragilidad ungueal, paroniquia, hiperlipidemia, aumento de transaminasas, náuseas.^{36,51} Los reportes sobre EAs esqueléticos como hiperostosis, cierre prematuro del cartílago epifisiario y calcificación extraósea, se han observado en terapias a largo plazo y principalmente con etretinato. No se han reportado casos de alteraciones esqueléticas con dosis bajas de acitretin (<25mg/día).⁵¹⁻⁵³

El acitretin puede combinarse con otras terapias aumentando la tasa de respuesta. En niños, la combinación más utilizada en la literatura es UVB aumentado la eficacia hasta 80%.⁴⁴ (ver Tabla 16)

TERAPIAS BIOLÓGICAS

En la última década, se ha aprobado el uso de etanercept, adalimumab, ustekinumab y recientemente secukinumab para el tratamiento de pacientes pediátricos con psoriasis en placa moderada a severa. Existen reportes en la literatura del uso off-label de otras terapias biológicas para el tratamiento de psoriasis eritrodérmica, pustular, ungueal, inversa, sin embargo no se ha evaluado su efectividad en estudios clínicos randomizados.

Las terapias biológicas en niños, han mostrado tener una eficacia similar a los adultos, lográndose en promedio PASI 75 y PGA 0/1 en el 71% y 48% respectivamente.^{45,54} En cuanto a su seguridad, ésta sería comparable a las terapias sistémicas y no habría mayor riesgo de infecciones severas.⁵⁷

En Chile se encuentra aprobado el uso de etanercept y adalimumab en pacientes pediátricos.

Terapias Anti TNF-a :

Etanercept

Es el biológico más estudiado en pediatría. Fue aprobado por la FDA para su uso en > 4 años y por la European Medicines Agency (EMA) para su uso en psoriasis en placa en > de 6 años con ausencia de respuesta a terapias sistémicas no biológicas o fototerapia.⁴⁵

Su eficacia y seguridad fue evaluada por primera vez en 2008 por Paller As et al, en un ensayo clínico randomizado, logrando PASI 75 en el 57% de los pacientes tratados con etanercept versus el 11% en el grupo placebo a las 12 semanas ($p < 0.0001$), manteniendo el efecto a las 48 semanas de tratamiento.⁵⁸ Ha demostrado mejorar significativamente la calidad de vida, con reducción significativa del CDLQI en pacientes tratados con etanercept versus placebo (52,3% vs. 17,5%, $p = 0.0001$).⁵⁹

Evaluado en un ensayo clínico randomizado a largo plazo por Paller AS et al en 2016, etanercept mantuvo una tasa de respuesta similar a las 264 semanas, reportándose PASI 75 en el 60% PGA 0/1 en el 50%.

La seguridad también se mantuvo a los 5 años de tratamiento, no observándose aumento significativo de EAs severos, ni presencia de malignidades o infecciones oportunistas.⁶⁰

Ha sido evaluado en pacientes de la vida real, en un estudio retrospectivo multicéntrico durante 1 año por Di Lernia et al, mostrando ser seguro y eficaz en menores de 17 años.⁶¹

Alrededor del 10-15% desarrolla anticuerpos anti etanercept y no se ha observado presencia de anticuerpos neutralizantes.^{60,62} (ver Tabla 17 y 18)

Adalimumab

Aprobado por la EMA para su uso en psoriasis en placa en ≥ 4 años.

Su eficacia y seguridad fueron evaluadas por primera vez por Papp *et al*, en un ensayo clínico randomizado fase III comparado con metotrexato.³⁸ A las 16 semanas, el 58% de los pacientes tratados con adalimumab lograron PASI 75 versus 32% metotrexato ($p=0.027$). La respuesta PASI 75 fue significativamente más rápida a las 4 semanas en el grupo con adalimumab versus metotrexato ($p= 0.002$). Se observó una mejoría en CDLQI la cual no fue estadísticamente significativa comparada con metotrexato.⁶³ La seguridad de adalimumab en niños sería similar a la reportada en adultos, siendo las infecciones el EA más común.⁶⁴

Thaçi et al, en un ensayo clínico randomizado fase III evalúa la eficacia y seguridad de adalimumab a largo plazo. La respuesta PASI 75 se mantuvo o mejoró en pacientes que continuaron el tratamiento hasta las 52 semanas. No hubo EAs severos ni muertes.⁶⁵

La evaluación de adalimumab en pacientes pediátricos de la vida real, ha sido reportada por Di Lernia et al, en un estudio retrospectivo multicéntrico. Los resultados observados fueron similares, lográndose a las 16 semanas PASI 75 y 90 en el 55.5% y 29% de los pacientes, respuesta que aumentó a la semana 52 hasta 61% y 55% respectivamente. No se observaron EAs severos ni muertes.⁶⁶ (ver Tabla 17 y 18)

Tabla 17

Evaluación previo y durante tratamiento de terapias biológicas

Evaluación pre tratamiento	
Anamnesis	Historia de enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardiaca). Historia personal o familiar de esclerosis múltiple Historia de enfermedades autoinmunes (Lupus eritematoso) Historia de cáncer Historia de vacunas vivas recientes Historia de infecciones activas Adenopatías
Exámenes laboratorio	Exámenes infecciones: -VHB, VHC -VIH -Tuberculosis latente: PPD o IGRA (Elispot o QuantiFERON TB) *En vacunados con BCG, preferir IGRA, ya que resultado PPD puede ser falseado. Exámenes laboratorio general: - Hemograma - Perfil hepático - Función renal - Electrolitos plasmáticos - Glicemia - Perfil lipídico - Test de embarazo en niñas en edad fértil
Imágenes	Radiografía de tórax
Vacunas	Vacunas vivas atenuadas están contraindicadas durante tratamiento. Seguir programa nacional de inmunizaciones de Chile. Vacuna VHB en pacientes que no la han recibido.
Evaluación durante tratamiento	
Anamnesis	- Infecciones - Reacciones en sitio de inyección - Cáncer - Eventos cardiovasculares
Exámenes laboratorio	Cada 3 meses: Exámenes laboratorio general: - Hemograma - Perfil hepático - Función renal - Electrolitos plasmáticos - Glicemia - Perfil lipídico - Test de embarazo en niñas en edad fértil Anual - VHB, VHC - VIH - Tuberculosis latente: PPD o IGRA (Elispot o QuantiFERON TB)
Imágenes	Radiografía de tórax
Vacunas	Vacunas vivas atenuadas están contraindicadas durante tratamiento. Seguir programa nacional de inmunizaciones de Chile. Vacunación influenza anual.

Tabla 18

Uso de terapias biológicas en pacientes pediátricos

Etanercept^{39,58}	
Dosis	Menores de 63 kg: 0.8mg/kg semanalmente Mayores de 63 Kg: 50mg semanalmente
Administración	Subcutánea
Eficacia	57% PASI 75 a las 12 semanas 53% PGA 0/1 a las 12 semanas
Eventos adversos comunes	Reacciones en sitio de inyección, infecciones (tracto respiratorio superior, bronquitis, infecciones cutáneas), reacciones sitio de inyección.
Combinaciones	Reportes de casos de uso combinado con metotrexato, UVB, ciclosporina.

Adalimumab^{38,39}	
Dosis	0.8mg/kg (máximo 40mg) semana 0 y 1, luego cada 2 semanas
Administración	Subcutánea
Eficacia	58% PASI 75 a las 16 semanas 29% PASI 90 a las 16 semanas 61% PGA 0/1 a las 16 semanas
Eventos adversos comunes	Infecciones (tracto respiratorio superior), reacciones en sitio de inyección, cefalea, rash.

Ustekinumab^{39,67}	
Dosis	<60 kg : 0.75mg/kg/dosis >60kg a ≤ 100: 45 mg >100 kg: 90mg Semana 0 y 4, luego cada 12 semanas
Administración	Subcutánea
Eficacia	80% PASI 75 a las 12 semanas 61% PASI 90 a las 12 semanas 69% PGA 0/1 a las 12 semanas
Eventos adversos	Infecciones (tracto respiratorio superior: nasofaringitis y faringitis), cefalea, reacciones en sitio de inyección, fatiga, diarrea

Secukinumab⁶⁸	
Dosis	75 mg < 50 kg 150mg >50 kg Semana 0,1,2,3 y luego cada 4 semanas
Administración	Subcutánea
Eficacia	60% PASI 75 (75mg) 40% PASI 90 (75mg) 90% PASI 75 (150mg) 80% PASI 90 (150mg)
Eventos adversos	Más frecuentes :Nasofaringitis, cefalea, faringitis, rinitis. Otros: hipersensibilidad, neutropenia, candidiasis.

Terapia Anti IL 12/23**Ustekinumab**

Aprobado por la FDA y EMA para su uso en ≥ 12 años.

Su eficacia y seguridad fue evaluada por Landell et al, en un ensayo clínico randomizado fase III (CADMUS), en adolescentes de 12 a 17 años.⁶⁷ La tasa de respuesta fue rápida y comparable a la observada en adultos. A las 12 semanas de tratamiento, el 80, 6% y 61.1% alcanzaron PASI 75 y PASI 90 respectivamente, versus placebo 5.4% ($p < 0.001$). A las 12 semanas el 69% logró PGA 0/1 versus placebo 5.4% ($p < 0.001$). La respuesta máxima se obtuvo a las 12 semanas de tratamiento y se mantuvo hasta las 52 semanas. La seguridad fue similar a la observada en adultos, siendo las infecciones y cefalea los EAs más comunes. No se observaron EAs graves ni malignidades.⁶⁷ (ver Tablas 17 y 18)

Terapias Anti IL-17-A**Secukinumab**

Aprobado por la FDA para su uso en psoriasis en placa en niños mayores de 6 años. Se evaluó su eficacia y seguridad en un ensayo clínico randomizado doble ciego fase 3, en 162 pacientes entre 6 y 18 años con psoriasis en placa severa. Se comparó secukinumab en dosis baja (75-150mg) y dosis alta (150-300mg) versus etanercept y placebo, en un seguimiento a 52 semanas. A la semana 12, secukinumab fue superior a placebo en alcanzar PASI 75 con dosis alta y baja (80 % y 77.5% vs. 14,6%) $p < 0.001$, y superior en alcanzar IGA 2011 mod 0 o 1 (70% y 60% vs. 4,9%) $p < 0.001$. La eficacia se mantuvo hasta la semana 52, mostrando superioridad versus etanercept en alcanzar PASI 75,90 y100. En relación al perfil de seguridad, este fue consistente con los datos obtenidos en estudios fase 3 en adultos.⁶⁸ (ver Tablas 17 y 18)

Ixekizumab

No disponible en Chile. Recientemente se han publicado resultados de estudio clínico randomizado fase III (IXORA-PEDS), evaluando la eficacia y seguridad en pacientes entre 6 y 18 años con psoriasis moderada a severa. Los resultados son similares a los obtenidos

en adultos. Ixekizumab fue superior a placebo, alcanzándose PASI 75 en el 89% de los tratados vs 25% en grupo placebo ($p < 0.001$), manteniendo su respuesta hasta la semana ^{48,69}

Terapias Anti IL-23

Guselkumab

Se está llevando a cabo en un ensayo randomizado fase 3 PROTOSTAR (NCT03451851), que evaluará el uso de guselkumab en niños entre 6 y 17 años, en seguimiento por 52 semanas.

REFERENCIAS

1. Salek MS, Jung S B-RL et al. Clinical experience and psychometric properties of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) 1995-2012. *BR J Dermatol.* 2013;169(4):734-59.
2. Holme SA, Man I, Sharpe JL, Dykes PJ, Lewis-Jones MS FA. The Children's Dermatology Life Quality Index: validation of the cartoon version. *Br J Dermatol.* 2003;148:285-90.
3. Ozden MG, Tekin NS GM et al. Environmental risk factors in pediatric psoriasis: a multicenter case-control study. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(3):306-12.
4. Paller AS, Mercy K Kwasny MJ et al. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(2):166-76.
5. Naldi L, Peli L Parazzini F CC. Psoriasis Study Group of the Italian Group for Epidemiological Research in Dermatology. Family History of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-cont. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(3):433-8.
6. Haddock ES, Calaame A, Shimizu C, Tremoulet AH, Burns JC TW. Psoriasiform eruptions during Kawasaki disease (KD): a distinct phenotype. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(1):69-76.
7. Perman MJ, Lovell DJ, Denson LA, Farrell MK LA. Five cases of anti-tumor necrosis factor alpha-induced psoriasis presenting with severe scalp involvement in children. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(4):454-9.
8. Ogdie A WP. The epidemiology of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(4):545-68.
9. Osier E, Wang AS, Tollefson MM, Cordoro KM, Daniels SR, Eichenfield A, et al. Pediatric psoriasis comorbidity screening guidelines. *JAMA Dermatology.* 2017;153(7):698-704.
10. Goldminz AM, Buzney CD, Kim N et al. Prevalence of the metabolic syndrome in children with psoriatic disease. *Pediatr Dermatol.* 2013;700-5.
11. Boccardi D, Menni S, Vecchia C La, Nobile M, Decarli A, Volpi G, et al. Overweight and childhood psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009;161:484-6.
12. Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM et al. Bright Futures/American Academy of Pediatrics. Bright Futures: Guidelines for Health Supervision in infants, Children and adolescents. Recommendations for Preventive Pediatric Health Care. 4th ed. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics. 2017.
13. Koebnick C, Black MH, Smith N et al. The association of psoriasis and elevated blood lipids in overweight and obese children. *J Pediatr.* 2011;159(4):577-83.
14. Kwa L, Kwa MC SJ. Cardiovascular comorbidities of pediatric psoriasis among hospitalized children in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(6):1023-9.
15. Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, Kroshinsky D, Paller AS, Armstrong AW, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(1):161-201.
16. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA MD. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population based study. *Arch Dermatol.* 2005;141(12):1537-41.

17. Todberg T, Egeberg A, Jensen P, Gislasen G, Skov L. Psychiatric comorbidities in children and adolescents with psoriasis: a population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2017;177:551–3.
18. Augustin M, Radtke MA, Gaske G et al. E and C in C with P and AE. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology*. 2015;231(1):35–40.
19. de Jager MEA, de Jong EMGJ, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: A systematic literature review. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6):1013–30.
20. Herz G, Blum G YS. Halobetasol propionate cream by day and halobetasol propionate ointment by night for the treatment of pediatric patients with chronic, localized psoriasis and atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(6 pt 2):1166–9.
21. van Geel MJ, Mul K, Oostveen AM, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ, Seyger MMB. Calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in mild-to-moderate paediatric psoriasis: long-term daily clinical practice data in a prospective cohort. *Br J Dermatol*. 2014;171(2):363–9.
22. de Jager ME, van de Kerkhof PC, de Jong EM SM. Dithranol therapy in childhood psoriasis: unjustifiably on the verge of falling into oblivion. *Dermatology*. 2010;220(4):329–32.
23. Kortuem KR, Davis MD, Witman PM, McEvoy MT FS. Results of Goeckerman treatment for psoriasis in children: a 21-year retrospective review. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(5):518–24.
24. Borska I, Andrys C, Krejsk J et al. Genotoxic hazard and cellular stress in pediatric patients treated for psoriasis with the Goeckerman regimen. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(1):23–7.
25. Walters IB, Burack LH, Coven TR, Gilleaudeau P KJ. Sub erythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(6 Pt 1):893–900.
26. Parish JA JK. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1981;76:359–62.
27. H H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:343–50.
28. Mudigonda T, Dabade TS FS. A review of targeted ultraviolet B phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(4):664–72.
29. Coimbra S., Oliveira H., Reis F, Belo L., Rocha S., Quintanilha A., Figueiredo A., Teixeira F., Castro E., Rocha-Pereira P. and S-SA. 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. *Br J Dermatol*. 2010;163:1282–1290.
30. Morita A. Current development in phototherapy for psoriasis. *J Dermatol*. 2018;45(3):287–92.
31. Eustace K, Dolman S, Alsharqi A, Sharpe G PR. Use of phototherapy in children. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(2):150–5.
32. Crall C, Jillian F Rork, MD, Sophia Delano, MD, Jennifer T. Huang MD. Phototherapy in children: considerations and indications. *Clin Dermatol*. 2016;34(5):633–639.
33. Karrer S, Eholzer C, Ackermann G, Landthaler M SR. Phototherapy of psoriasis: comparative experience of different phototherapeutic approaches. *Dermatology*. 2001;202:108–15.
34. Pavlovsky M, Baum S, Shpiro D, Pavlovsky L PF. Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(6):727–9.
35. Archier E., Devaux S., Castela E., Gallini A, Aubin F., Le Maitre M., Aractingi S., Bachelez H., Cribier B., Joly P., Jullien D., Misery L., Paul C., Ortonne JP. RM. 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):22–3.
36. Ergun T, Seckin Gencosmanoglu D, Alpsoy E, Bulbul-Baskan E, Saricam MH, Salman A, et al. Efficacy, safety and drug survival of conventional agents in pediatric psoriasis: A multicenter, cohort study. *J Dermatol*. 2017;44(6):630–4.
37. Van Geel MJ, Oostveen AM, Hoppenreijns EPAH, Hendriks JCM, Van De Kerkhof PCM, De Jong EMGJ, et al. Methotrexate in pediatric plaque-type psoriasis: Long-term daily clinical practice results from the Child-CAPTURE registry. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(5):406–12.
38. Papp K, Thaçi D, Marcoux D, Weibel L, Philipp S, Ghislain PD, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:40–9.
39. Bronckers IMGJ, Seyger MMB, West DP, Lara-Corrales I, Tollefson M, Tom WL, et al. Safety of systemic agents for the treatment of pediatric psoriasis. *JAMA Dermatology*. 2017;153(11):1147–57.
40. Kogan N, Raimondo N, Gusic SE, Izcovich A, Abarca Duran JA, Barahona-Torres L, et al. Latin American Clinical Practice Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis SOLAPSO – Sociedad Latinoamericana de Psoriasis (Latin American Psoriasis Society). *Int J Dermatol*. 2019;58(S1):4–28.
41. Eisert L, Augustin M, Bach S, Dittmann M, Eiler R, Fölster-Holst R, et al. S2k guidelines for the treatment of psoriasis in children and adolescents – Short version part 2. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2019;17(9):959–73.
42. Napolitano M, Megna M, Balato A, Ayala F, Lembo S, Villani A, et al. Systemic Treatment of Pediatric Psoriasis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(2):125–42.
43. Fortina AB, Bardazzi F, Berti S, Carnevale C, Di Lernia V, El Hachem M, et al. Treatment of severe psoriasis in children: Recommendations of an Italian expert group. *Eur J Pediatr*. 2017;176(10):1339–54.
44. Charbit L, Mahé E, Phan A, Chiaverini C, Boralevi F, Bourrat E, et al. Systemic treatments in childhood psoriasis: A French multicentre study on 154 children. *Br J Dermatol*. 2016;174(5):1118–21.
45. D’Adamio S, Silvaggio D, Massaro A, Lombardo P, Bianchi L, Talamonti M, et al. Pharmacotherapeutic management of psoriasis in adolescents and children. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(14):1777–85.
46. Dogra S, Mahajan R, Narang T, Handa S. Systemic cyclosporine treatment in severe childhood psoriasis: A retrospective chart review. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(1):18–20.
47. Di Lernia V, Stingeni L, Boccaletti V, Calzavara Pinton PG, Guarneri C, Belloni Fortina A, et al. Effectiveness and safety of cyclosporine in pediatric plaque psoriasis: A multicentric retrospective analysis. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(5):395–8.
48. Zhang XB, Luo Q, Li CX, He YQ, Xu X. Clinical investigation of acitretin in children with severe inherited keratinization disorders in China. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(4):221–8.
49. Wang Y, Cheng R, Lu Z, Guo Y, Yan M, Liang J, et al. Clinical profiles of pediatric patients with GPP alone and with different IL36RN genotypes. *J Dermatol Sci*. 2017;85(3):235–40.

50. Lau BW, Lim DZ, Capon F, Barker JN, Choon SE. Juvenile generalized pustular psoriasis is a chronic recalcitrant disease: an analysis of 27 patients seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol*. 2017;56(4):392–9.
51. Subedi S, Yu Q, Chen Z, Shi Y. Management of pediatric psoriasis with acitretin: A review. *Dermatol Ther*. 2018;31(1):1–7.
52. Ortiz NEG, Nijhawan RI, Weinberg JM. Acitretin. *Dermatol Ther*. 2013;26(5):390–9.
53. Lee E, Loo J. Single-center retrospective study of long-term use of low-dose acitretin (Soriatane®) for psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2004;15(1):8–13.
54. Bronckers IMGJ, Paller AS, West DP, Lara-Corrales I, Tollefson MM, Tom WL, et al. A Comparison of Psoriasis Severity in Pediatric Patients Treated with Methotrexate vs Biologic Agents. *JAMA Dermatology*. 2020;156(4):384–92.
55. Di Lernia V, Bonamonte D, Lasagni C, Belloni Fortina A, Cambiaghi S, Corazza M, et al. Effectiveness and Safety of Acitretin in Children with Plaque Psoriasis: A Multicenter Retrospective Analysis. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(5):530–5.
56. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(12):2277–94.
57. Schneeweiss MC, Huang JT, Wyss R, Schneeweiss S, Merola JF. Serious infection risk in children with psoriasis on systemic treatment: A propensity score-matched population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1337–45.
58. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I, et al. Etanercept Treatment for Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2008;358(3):241–51.
59. Langley RG, Paller AS, Hebert AA, Creamer K, Weng HH, Jahreis A, et al. Patient-reported outcomes in pediatric patients with psoriasis undergoing etanercept treatment: 12-week results from a phase III randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):64–70.
60. Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, Rice KC, Trivedi M, Iles J, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(2):280-287.e3.
61. Di Lernia V, Guarneri C, Stingeni L, Gisondi P, Bonamonte D, Calzavara Pinton PG, et al. Effectiveness of etanercept in children with plaque psoriasis in real practice: a one-year multicenter retrospective study. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(3):217–9.
62. Langley RG, Kasichayanula S, Trivedi M, Aras GA, Kaliyaperumal A, Yuraszcek T, et al. Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Efficacy of Etanercept in Pediatric Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(3):340–6.
63. Papp K, Thaçi D, Marcoux D, Weibel L, Philipp S, Ghislain PD, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10089):40–9.
64. Zangrilli A, Bavetta M, Bianchi L. Adalimumab in children and adolescents with severe plaque psoriasis: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(4):433–8.
65. Thaçi D, Papp K, Marcoux D, Weibel L, Pinter A, Ghislain PD, et al. Sustained long-term efficacy and safety of adalimumab in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis from a randomized, double-blind, phase III study. *Br J Dermatol*. 2019;181(6):1177–89.
66. Di Lernia V, Bianchi L, Guerriero C, Stingeni L, Gisondi P, Filoni A, et al. Adalimumab in severe plaque psoriasis of childhood: A multi-center, retrospective real-life study up to 52 weeks observation. *Dermatol Ther*. 2019;32(6):1–5.
67. Landells I, Marano C, Hsu MC, Li S, Zhu Y, Eichenfield LF, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):594–603.
68. Bodemer C, Kaszuba A, Kingo K, Tsianakas A, Morita A, Rivas E, et al. Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a Phase 3 double-blind randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2021;35(4):938–47.
69. Paller AS, Seyger MMB, Alejandro Magariños G, Bagel J, Pinter A, Cather J, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study in paediatric patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IXORA-PEDS). *Br J Dermatol*. 2020;1–11.

PSORIASIS EN SITIOS ESPECIALES

Los sitios especiales de afectación de psoriasis pueden abarcar áreas poco extensas, sin embargo el impacto en la calidad de vida, el autoestima y la funcionalidad hace que tengan relevancia en el tratamiento. Además, muchas veces son poco considerados y por ende, subtratados.

1. Cuero Cabelludo

La psoriasis en cuero cabelludo es una condición frecuente en los pacientes. El pelo dificulta el acceso de los medicamentos tópicos y la fototerapia, lo que dificulta encontrar una terapia óptima. Corticoides de alta (betametasona dipropionato) y muy alta potencia (clobetasol), están recomendados en regímenes de tratamiento proactivo por períodos de 4 semanas, en bases como shampoo o lociones capilares. La duración de cada tratamiento depende del tiempo de evolución de la enfermedad, de la intensidad de esta, y edad y características del paciente. Se debe considerar un ahorrador de corticoides para terapias de largo plazo, y eventualmente adición de ácido salicílico según el grosor de las placas.¹ Los análogos de vitamina D como el calcipotriol, están recomendados solos o en combinación con corticoides de alta potencia en el manejo de la psoriasis de cuero cabelludo, aunque la respuesta es mejor cuando son asociados. En asociación, las respuestas pueden verse con efectividad a las 8 semanas de iniciarlos. Las recomendaciones actuales favorecen los tratamientos con tópicos para enfermedad localizada, sugiriéndose la fototerapia y los tratamientos biológicos para enfermedad recalcitrante y para compromiso generalizado por psoriasis.²

Dentro de las terapias sistémicas, la UVB es útil en esta condición, pero hay que considerar la dificultad que presenta la presencia del cabello en el acceso a la radiación. Evidencias recientes en tratamientos sistémicos sugieren que el metotrexato y el acitretín (poco disponible en nuestro país) son útiles como monoterapia y deben ser considerados si hay enfermedad cutánea asociada. Los medicamentos biológicos han sido estudiados, existiendo evidencia con secukinumab. Este medicamento ha mostrado en dosis de 300 mg, mejoras consistentes en los síntomas de psoriasis de cuero cabelludo, desde la semana 3. Asimismo, con algo menos de eficacia, adalimumab también es una

opción terapéutica para psoriasis en cuero cabelludo.^{3,4} Las nuevas pequeñas moléculas como tofacitinib y apremilast, sin aprobación en Chile, también han demostrado eficacia en psoriasis de cuero cabelludo.⁵

2. Intertriginosa o inversa

Poco detectada y considerada, la psoriasis inversa causa gran disfunción en los pacientes que la padecen. Pese a no contar con aprobación de la FDA, está descrito el uso de inhibidores tópicos de la calcineurina como apoyo al tratamiento de la psoriasis inversa, en períodos de hasta 8 semanas. Tanto pimecrolimus 1% como tacrolimus 0,1% han sido utilizados, lo que permite disminuir el uso de corticoides, no obstante podrían generar prurito y sensación de quemadura. Aún así, esta clase de medicamentos muestra resultados más favorables respecto a los análogos de la vitamina D.^{6,7} El uso de corticoides de mediana y baja potencia intermitentes, alternando con tacrolimus, parece ser el tratamiento que concita más consenso^{5,8} y a diferencia de otros sitios especiales y de su éxito en otras formas de psoriasis, no existe evidencia para recomendar adalimumab.⁹ Terapias innovadoras como crisaborole 2% ungüento 2 veces día (un inhibidor no esterooidal de la fosfodiesterasa 4, han sido probadas con éxito, no obstante no están disponibles en Chile.¹⁰

Probablemente la oclusión favorece ambientes húmedos que perpetúen la inflamación, por lo que ha sido descrito el uso de clorhexidina 0,5% o ciclopiroxolamina asociado a corticoides tópicos de baja potencia.¹¹

3. Palmoplantar

En psoriasis palmoplantar, se distinguen formas hiperqueratósicas y pustulosas, lo que diferencia también el tratamiento a usar.¹²

En lesiones hiperqueratósicas, algunas terapias tópicas han mostrado beneficio. El tazaroteno 0,05% ó 0,1%, gel, es de ayuda en compromiso palmoplantar, y se ha visto que la adición de un corticoide tópico de mediana o alta potencia incrementa su efecto. El coaltar crudo en ungüento al 5% también ha descrito ser eficaz, no obstante es poco disponible en nuestro país. El ácido salicílico al 6% en lactato de amonio

también es útil en esta condición.^{1,5} El acitretín y el metotrexato se consideran terapias óptimas, con hasta 70% de reducción de síntomas, no obstante acitretín se muestra superior versus metotrexato en muchos estudios clínicos. Guselkumab también presenta tasas similares de respuesta, sin embargo para el resto de los biológicos disponibles, la tasa de respuesta varía entre 30 y 60%.^{12,13}

Respecto a los brotes pustulosos en este sitio, han sido descrito el acitretin y la PUVA, y se ha visto mejores resultados en la mezcla de ambas terapias (REPUVA), siendo el actual gold standar. Así también el láser excimer y la UVA1 han demostrado eficacia. La ciclosporina ha demostrado eficacia en brotes pustulosos, y la colchicina en pacientes que no son candidatos a inmunosupresión, está avalada para esta condición.^{4,14} En casos recalcitrantes, la dapsona oral o tópica también ha mostrado ser eficaz.⁵ Los distintos biológicos han mostrado grados variables de respuesta, por lo que no hay una recomendación expresa. Las mejores experiencias están descritas con el uso de anti IL-17 (secukinumab, ixekizumab), e infliximab.¹⁵

4. Ungueal

Debido a su anatomía y a la dificultad de aplicar tópicos en un área tan limitada, las posibilidades terapéuticas son restringidas. Los corticoides tópicos de muy alta potencia son la primera opción de tratamiento, y en casos severos se puede considerar el uso de corticoides intralesionales, los que son mal tolerados por la técnica para su aplicación. Los análogos de la vitamina D asociados a corticoides muy potentes, el tazaroteno 0,05% o 0,1% y el tacrolimus cuentan con evidencia para considerar en terapia tópica.^{16,17}

En terapias sistémicas, se recomienda el uso de metotrexato. No obstante, la ciclosporina no cuenta con evidencia. Respecto al uso de biológicos, los resultados son difíciles de comparar debido a lo variado en los end points estudiados. Adalimumab, infliximab, secukinumab e ixekizumab muestran resultados favorables.¹⁸

REFERENCIAS

1. Elmets CA, Korman NJ, Prater EF, Wong EB. El al. (2020). Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 10.1016/j.jaad.2020.07.087.
2. Carrascosa JM, Galan M, Perez-Ferriols A, Rivera A, et al. Recomendaciones de expertos para el tratamiento de la psoriasis en situaciones especiales (II). *Actas Dermosifiliogr*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2016.04.017>.
3. Alsenaid A, Ezmerli M, Srour J, Heppt M, el al & JC Prinz (2020): Biologics and small molecules in patients with scalp psoriasis: a systematic review, *Journal of Dermatological Treatment*, DOI: 10.1080/09546634.2020.1770167.
4. Kogan, N., Raimondo, N., Gusic, S. E., Izcovich, A., et al. Latin American Clinical Practice Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis SOLAPSO - Sociedad Latinoamericana de Psoriasis (Latin American Psoriasis Society). *International journal of dermatology*, 58 Suppl 1, 4–28. <https://doi.org/10.1111/ijd.14471>.
5. Merola, J. F., Qureshi, A., & Husni, M. E. (2018). Underdiagnosed and undertreated psoriasis: Nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. *Dermatologic therapy*, 31(3), e12589. <https://doi.org/10.1111/dth.12589>
6. Kelly A. Reynolds, Deeti J. Pithadia, Erica B. Lee & Jashin J. Wu (2019). Treatments of inverse psoriasis: a systematic review. *Journal of Dermatological Treatment* DOI: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1620912>
7. Datolla et al. (2018). Update of calcineurin inhibitors to treat inverse psoriasis: A systematic review. *Dermatologic Therapy*, DOI: <https://doi.org/10.1111/dth.12728>
8. Klaudia Dopytalska, Piotr Sobolewski, Agata Błaszczak, et al. (2018). Psoriasis in special localizations. *Reumatologia*, 26(6), 392-398 DOI: <https://doi.org/10.5114/reum.2018.80718>
9. Lanna, C., Zangrilli, A., Bavetta, M., Campione, E., & Bianchi, L. (2020). Efficacy and safety of adalimumab in difficult-to-treat psoriasis. *Dermatologic therapy*, 33(3), e13374. <https://doi.org/10.1111/dth.13374>
10. Peter W. Hashim, MD, MHS, Margot Chima, MD, Hee J. Kim, MD, Jennifer Bares, MD, et al (2020). Crisaborole 2% ointment for the treatment of intertriginous, anogenital, and facial psoriasis: A double-blind, randomized, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 82, 360-5, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.1288>.
11. Micali G, Verzi A, Giuffrida G, Musumeci M, Lacarrubba F (2019). Inverse psoriasis: from diagnosis to current treatment options. *Clinica, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 12, 953-959. DOI: 10.2147/CCID.S189000
12. Kivelevitch D et al. (2018). Pharmacotherapeutic approaches for treating psoriasis in difficult-to-treat areas. *Expert Opini Pharmacoth*, 19(6): 561-575 DOI: 10.1080/14656566.2018.1448788.
13. Raposo I, Torres T. (2016). Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: Current Treatment and Future Prospects. *American journal of clinical dermatology*, 17(4), 349–358. DOI: 10.1007/s40257-016-0191-7

14. Engin B., Aşkın Ö., & Tüzün Y. (2017). Palmoplantar psoriasis. *Clinics in dermatology*, 35(1), 19–27. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.09.004
15. Sanchez I, Sorenson E, Levin E, Liao W. (2017) The efficacy of biologic therapy for management of palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustulosis: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 7:425–446 DOI:10.1007/s13555-017-0207-0.
16. Armstrong AW. (2019). Nail psoriasis. *Uptodate*
17. Bardazzi, F., Starace, M., Bruni, F., Magnano, M., Piraccini, B. M., & Alessandrini, A. (2019). Nail Psoriasis: An Updated Review and Expert Opinion on Available Treatments, Including Biologics. *Acta dermato-venereologica*, 99(6), 516–523. <https://doi.org/10.2340/00015555-3098>.
18. Pasch M. C. (2016). Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. *Drugs*, 76(6), 675–705. doi: 10.1007/s40265-016-0564-5.

PSORIASIS EN POBLACIONES ESPECIALES

1. Obesidad

El uso de metotrexato en obesos conlleva un aumento del riesgo de fibrosis hepática, debido a una mayor prevalencia de hígado graso en esta subgrupo.¹ En cuanto a ciclosporina y acitretin, al requerir una mayor dosis, poseen un mayor riesgo de eventos adversos que en el paciente normopeso. Una mayor dosis de acitretin, además, aumenta el riesgo de hipertrigliceridemia.

Dado que la mayor parte de las terapias biológicas se indican a dosis fija, una menor biodistribución en el paciente obeso impacta negativamente la tasa de respuesta, hecho que ha sido observado en antagonistas TNF α e inhibidores IL17. A diferencia de estos últimos, Infliximab (antagonista TNF α) y Ustekinumab (inhibidor IL12/23) usan un esquema que ajusta dosis por peso, por lo que son terapias ideales en esta población,^{2,3,4}

2. Embarazo

Entre los agentes tradicionales metotrexato y acitretin están absolutamente contraindicados en el embarazo (categoría X de la FDA) y deben ser suspendidos 6 meses y 3 años antes de un embarazo, respectivamente. Ciclosporina se ha asociado a un bajo peso al nacer y a pretérmino, por lo que solo debiese ser utilizada solo si el beneficio de su uso justifica los riesgos.^{5,6}

En cuanto a tratamientos biológicos, el riesgo de malformaciones congénitas o desenlaces desfavorables no se ha visto aumentado con el uso de antagonistas TNF α ;⁶ en el caso de ustekinumab, inhibidores de IL17 y de IL23, el número aun escaso de embarazos que se han reportado durante su uso no permiten por el momento sacar la misma conclusión.⁷

Dado el riesgo de inmunosupresión en el recién nacido, el uso de antagonistas TNF α no debiera prolongarse más allá de las 20 semanas,⁸ con la excepción de aquellas moléculas que producto de diferencias estructurales atraviesan en menor cuantía la barrera fetoplacentaria hasta el fin del embarazo, tales como certolizumab y etanercept.^{9,10}

En relación a la lactancia, el uso de biológicos es seguro dado que el traspaso de anticuerpos monoclonales a la leche materna es denaturado en el estómago por el lactante. Metotrexato, ciclosporina, acitretin y apremilast están contraindicados durante la lactancia.¹¹

4. Virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH)

El paciente VIH (+) posee un inmunocompromiso que puede ser agravado con el uso de terapias sistémicas, dado que la mayor parte de estas poseen algún grado de efecto inmunodepresor. Las terapias podrían, además, producir interacciones farmacológicas con los anti-retrovirales. Debido a lo anterior, se sugiere que el uso de una terapia sistémica para psoriasis sea elegida y monitorizada en conjunto con un especialista en inmunología e infectología.

Dentro de los agentes orales acitretin no tiene efecto inmunomodulador y apremilast tendría uno menor, por lo que en caso de requerirse manejo sistémico serían de elección. Ciclosporina ha sido utilizada exitosamente en pacientes VIH, pero su seguridad está solo establecida mediante reportes de casos.¹² Metotrexato, por el contrario, se asocia a infecciones oportunistas en el paciente VIH+, incluso en usuarios de TARV.¹³ Dentro de los agentes biológicos, los antagonistas TNFa, ustekinumab, inhibidores IL 17 e inhibidores IL 23 pueden usarse en pacientes VIH con conteo viral indetectable, en algunos casos han mostrado incluso un efecto beneficioso en conteo de linfocitos CD4+.¹⁴ Aun cuando la experiencia con inhibidores IL 17 e inhibidores IL 23 es menor que con antagonistas TNFa y ustekinumab, su uso se asocia a una menor incidencia de infecciones oportunistas.¹⁵

5. Enfermedad Inflamatoria Intestinal:

En pacientes psoriaticos con EII inactiva los agentes convencionales, antagonistas TNFa, ustekinumab, inhibidores IL23 y apremilast pueden ser utilizados, dado que tienen un efecto neutral o beneficioso en EII^{16,17}. Por otro lado, con el uso de los inhibidores IL17 y etanercept se han reportado rebotes de EII.^{18,19,20}

En caso de actividad los antagonistas TNFa adalimumab e infliximab son eficaces en ambas condiciones,¹⁶ así como también ustekinumab, aunque este requiere una dosificación mayor que en psoriasis.²¹ Los agentes tradicionales son menos efectivos y apremilast solo ha mostrado efectividad en colitis ulcerosa.²²

6. Cardiopatías

En el paciente cardiopata coronario el uso de agentes tradicionales puede tener un efecto deletéreo: Acitretin aumenta el riesgo CV mediante hiperlipidemia, ciclosporina aumenta la presión arterial, es nefrotóxico y produce daño miocárdico mediante liberación de radicales libres. Metotrexato por otro lado, tiene un efecto neutral sobre el riesgo cardiovascular.²³

La reducción de la inflamación crónica por parte de los agentes biológicos les confiere un efecto cardioprotector, en especial con el uso de antagonistas TNFa, los que han mostrado disminuir eventos cardiovasculares en este subgrupo.²⁴ Aún no hay información suficiente para establecer recomendaciones con respecto a otras familias de biológicos.

En caso de insuficiencia cardiaca las recomendaciones se invierten: los agentes tradicionales se consideran seguros mientras que los antagonistas TNFa están contraindicados si la FE es menor del 50%, y se suspenden si durante su uso aparece una insuficiencia cardiaca de novo.²⁵ Ustekinumab, inhibidores IL17 e inhibidores de IL23 son inocuos en insuficiencia cardiaca.

7. Enfermedades Desmielinizantes

Aunque infrecuentes, la prevalencia de psoriasis en la población con esclerosis múltiple es mayor que en la población general. Entre los agentes tradicionales MTX y CsA disminuyen sintomatología de MS, acitretin tiene efecto neutro y fumaratos tienen indicación en ambas condiciones.

Los trastornos desmielinizantes se reportan en 0.02-0.2% de los antagonistas TNFa (se han descrito en todos) y por tanto están contraindicados.²⁶ Ustekinumab es neutral en esclerosis múltiple y síndrome de guillian barre.

El inhibidor IL17 podría ser incluso beneficioso a partir de un estudio en RNM.²⁷ IL 23 no ha reportado MS.

8. Lupus

Aun cuando ambas entidades son inmuno-mediadas, su coexistencia no supera el 1% de los pacientes psoriáticos.²⁸ Entre los agentes tradicionales Metotrexato reduce sintomatología articular y cutánea de lupus y ciclosporina es útil en nefritis lúpica y compromiso hematológico.

El desarrollo de lupus de novo o flare up de novo durante el tratamiento antiTNFa ha sido un tema históricamente preocupante, pero estudios recientes reportan una incidencia de flare up que no supera el 0.92%.²⁹ Ustekinumab es la terapia biológica de elección en la coexistencia de psoriasis y lupus dado que ha mostrado utilidad en el manejo de sintomatología lúpica como úlceras orales artritis y alteraciones hematológicas.³⁰ Aún no hay información suficiente sobre el uso de inhibidores de IL17 e IL23, pero al menos todavía no ha sido reportado el desarrollo de lupus durante su uso.

9. Cáncer

Distintos estudios han evaluado la relación entre cáncer y psoriasis, y el uso de terapias inmunosupresoras en estos pacientes ha sido un constante tema de preocupación. Si bien leve, se ha observado mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma, cáncer pulmonar y linfoma en pacientes con psoriasis.³¹ Previo a iniciar una terapia sistémica, se sugiere discusión de tratamiento en conjunto con oncólogo. Las terapias tópicas, fototerapia y acitretin, son las terapias más seguras en este grupo de pacientes. Metotrexato combinado con PUVA ha mostrado mayor aumento de cáncer, sin embargo, como monoterapia en dosis (<30mg oral o <22.5 subcutáneo), no se ha asociado a aumento de cáncer.^{32,33}

Apremilast al no interferir con inmunosupresión, no aumentarían riesgo de cáncer. Aún falta evidencia de apremilast a largo plazo en pacientes con cáncer y psoriasis, por lo que se debe usar con precaución.³⁴ Ciclosporina, al tener efectos promotores tumorales,

debe ser usada con precaución.³⁵ El mayor riesgo sería en relación al desarrollo de cáncer de piel no melanoma, particularmente en pacientes con historia de exposición a otros inmunosupresores, como metotrexato, y tratamiento con PUVA.³⁶ En relación a las terapias biológicas, aún la evidencia es insuficiente para tratamientos con anti IL-17 y 23. La evidencia actualmente disponible sugiere que con el uso de anti TNF-a, habría mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma, particularmente carcinoma espinocelular, sin embargo, no habría asociación con otros tipos de cánceres.³⁷

10. Hepatitis B

El estudio de screening de hepatitis B debería incluir antígeno de superficie de hepatitis B (AgsHBV), anticuerpos anti AgsHB (anti-AgsHBV) y anticuerpos antígeno core hepatitis B (anti-AgcHBV). La infección aguda se define por presencia de AgsHBV. La infección crónica se define por la presencia de AgsHBV por al menos 6 meses.

La literatura dermatológica en relación a terapias sistémicas y hepatitis B es escasa y con resultados heterogéneos. Previo a iniciar una terapia sistémica, se sugiere discusión de tratamiento en conjunto con hepatólogo.

Debido al riesgo de reactivación de hepatitis B con las terapias inmunosupresoras, serían más seguras acitretin y apremilast. Si bien con acitretin el riesgo de reactivación es prácticamente nulo, se debe tener precaución con el posible daño hepático.³⁸ Existe controversia en relación al uso de metotrexato en relación a sus principales efectos secundarios de hepatotoxicidad e inmunosupresión. En relación al daño hepático, Tang et al, en un estudio prospectivo a largo plazo concluyó que el uso de metotrexato no estaría asociado a cirrosis en pacientes con hepatitis viral crónica.³⁹ En relación a la potencial reactivación viral, la mayoría de la literatura disponible proviene de estudios en artritis reumatoide, los cuales han mostrado que el riesgo de reactivación es bajo y que sería mayor frente al uso concomitante de otros inmunosupresores.^{38,40} En cuanto a la ciclosporina existen pocos estudios de su uso en pacientes con hepatitis viral, y se ha visto reactivación en aquellos severamente inmunodeprimi-

Tabla 19

Opciones de tratamiento de psoriasis moderada a severa en poblaciones especiales

	Metotrexato	Ciclosporina	Acitretin	Apremilast	Inh TNFa	Inh IL12/23 (Ustekinumab))	Inh IL17	Inh IL23
Embarazo	Contraindicado, categoría X de la FDA	Categoría C de la FDA, uso sólo si beneficio supera riesgo sobre unidad fetoplacentaria	Contraindicado, categoría X de la FDA		Categoría B de la FDA. Preferir certolizumab y etanercept. Idealmente no superar 20 semanas	Categoría B de la FDA.. Idealmente no superar 20 semanas	Aun sin información suficiente para emitir recomendaciones	Aun sin información suficiente para emitir recomendaciones
Obesidad	Precaución con riesgo elevado de fibrosis hepática	Mayor riesgo de eventos adversos dado uso de dosis mayores	Mayor riesgo de eventos adversos dado uso de dosis mayores		Menor eficacia que en normopeso, excepto con infliximab que posee ajuste de dosis.	Posee ajuste de dosis	Menor eficacia que en normopeso	Aun sin información suficiente para emitir recomendaciones
HIV	Uso con precaución, puede asociarse a infecciones oportunistas	Uso con precaución, puede asociarse a infecciones oportunistas	Ideal por ausencia de efecto inmunomodulador	Ideal por escaso efecto inmunomodulador	Uso con precaución, idealmente con conteo viral indetectable	Uso con precaución, idealmente con conteo viral indetectable	Uso con precaución. Menor asociación a infecciones oportunistas que otras terapias biológicas	Aun sin información suficiente para emitir recomendaciones
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Inactiva: Activa:	Inactiva: Activa:	Inactiva: Activa:	Inactiva: Activa: Beneficioso en colitis ulcerosa			Precaución, reporte de rebrote	
Insuficiencia Cardíaca	Efecto neutro	Efecto neutro	Efecto neutro		Contraindicado en CF III y IV. Suspender en caso de aparición de novo	Efecto neutro Beneficioso.	Efecto neutro	Efecto neutro
Cardiopatía Coronaria			Precaución por hiperlipidemia					
Enfermedades Desmielinizantes			Efecto neutro					
Lupus	Util en especial sobre sintomatología cutánea y articular	Util sobre todo en sintomatología hematológica y renal	Precaución por fotosensibilidad		Precaución por flare uo o lupus de novo	De elección en existencia de lupus y psoriasis	Aun sin información suficiente para emitir recomendaciones. No han sido reportados casos de lupus.	Aun sin información suficiente para emitir recomendaciones. No han sido reportados casos de lupus.

Tabla 19 (continuación)

Opciones de tratamiento de psoriasis moderada a severa en poblaciones especiales

	Metotrexato	Ciclosporina	Acitretin	Apremilast	Inh TNFa	Inh IL12/23 (Ustekinumab))	Inh IL17	Inh IL23
Cáncer	Usar con precaución	Usar con precaución	Terapia preferida en antecedentes de cáncer de piel no melanoma.	Usar con precaución	Usar con precaución	Usar con precaución	Evidencia insuficiente	Evidencia insuficiente
Hepatitis B	Evitar su uso	Usar con precaución	Usar con precaución	Usar con precaución	Evitar su uso	Usar con precaución	Evitar su uso	Evidencia insuficiente
Hepatitis C	Evitar su uso	Usar con precaución	Usar con precaución	Usar con precaución	Usar con precaución	Usar con precaución	Evidencia insuficiente	Evidencia insuficiente.

dos.⁴¹ En relación a los tratamientos biológicos, ustekinumab podría ser seguro,⁴² sin embargo se ha visto reactivaciones con el uso de anti TNF-a y secukinumab, especialmente en pacientes con AgsHVB.5,^{43,44}

11. Hepatitis C

Se recomienda screening con anticuerpos anti virus hepatitis C (Anti-HCV) como screening previo a terapia inmunosupresora.

La evidencia de la literatura disponible proviene principalmente de estudios en enfermedades reumatológicas. Previo a iniciar una terapia sistémica, se sugiere discusión de tratamiento en conjunto con hepatólogo.

El uso de metotrexato es controversial. No habría mayor riesgo de fibrosis ni el riesgo de reactivación viral sería aparentemente bajo,^{39,45} sin embargo, la mayoría de las guías internacionales contraindican su uso.^{5,35} Acitretin por riesgo de hepatotoxicidad es considerado una contraindicación relativa. Debe monitorizarse regularmente con transaminasas.^{5,41} La literatura sobre ciclosporina es muy escasa, solo existe un estudio de 11 pacientes en los cuales no se observó mayor riesgo de replicación viral.^{38,41} La literatura sobre apremilast es insuficiente, por sus propiedades moleculares no induciría fibrosis ni inmunodepresión. En relación a la terapia biológica, Snast *et al*, en una revisión sistemática reciente, sugiere que la terapia anti TNF-a no tendría mayor riesgo de reactivación viral,⁴⁶ sin embargo, se han reportado 2 casos de car-

cinoma hepatocelular con uso de etanercept, por lo que los pacientes deberían permanecer en controles periódicos.⁵ La literatura con respecto a ustekinumab es escasa y controversial, sin embargo, estudios apuntan a que podría ser una terapia segura en estos pacientes.^{38,42,47} La literatura aún es insuficiente con respecto a la seguridad de tratamientos anti IL-17 e IL-23 en estos pacientes. (ver Tabla 19)

REFERENCIAS

- Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros AM, Lindholm J, Kinnman N, Hulterantz R. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol.* 2007 Jun;46(6):1111-8
- Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Arenberger P, Bachelez H, Barker J, Dauden E, de Jong EM, Feist E, Jacobs A, Jobling R, Kemény L, Maccarone M, Mrowietz U, Papp KA, Paul C, Reich K, Rosumeck S, Talmé 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 Dec;29(12):2277-94
- Gottlieb A, Deodhar A, McInnes I et al. Secukinumab Demonstrates a Consistent Safety Profile in Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis over long term: Updated Pooled Safety Analyses. Poster presented at: American of Dermatology (AAD) Virtual Meeting Experience. April 23-25, 2021. Disponible en: https://novartis.medicalcongressposters.com/FileUpload/QRPDF/25529_AAD%20Secukinumab%20Pooled%20Safety%20Poster.pdf [accedido 06 Mayo 2021].
- Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol.* 2013;168(2):412-421

5. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):27-40.
6. Bar Oz, Benjamin; Hackman, Richard; Einarson, Tom; Koren, Gideon. PREGNANCY OUTCOME AFTER CYCLOSPORINE THERAPY DURING PREGNANCY: A META-ANALYSIS, Transplantation: April 27th, 2001 - Volume 71 - Issue 8 - p 1051-1055)
7. Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1317: 32–38
8. Wieringa JW, Driessen GJ, Van Der Woude CJ. Pregnant women with inflammatory bowel disease: the effects of biologicals on pregnancy, outcome of infants, and the developing immune system. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(8):811-818
9. Megan E.B. Clowse, Douglas C. Wolf, Frauke Förger, John J. Cush, Amanda Golembesky, Laura Shaughnessy, Dirk De Cuyper, Uma Mahadevan. Pregnancy Outcomes in Subjects Exposed to Certolizumab Pegol The Journal of Rheumatology Dec 2015, 42 (12) 2270-2278)
10. Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF- α -inhibitors: a prospective, comparative, observational study. *Reprod Toxicol.* 2014 Jan;43:78-84.
11. Witzel SJ. Lactation and the use of biologic immunosuppressive medications. *Breastfeed Med* 2014; 9: 543–546
12. Tourne L et al. Alleviation of HIV-associated psoriasis and psoriatic arthritis with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 1997 Sep;37(3 Pt 1):501-2
13. Maurer TA, Zackheim HS, Tuffanelli L, Berger TG. The use of methotrexate for treatment of psoriasis in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol.* 1994 Aug;31(2 Pt 2):372-5.
14. Nakamura M, Abrouk M, Farahnik B, Zhu TH, Bhutani T. Psoriasis treatment in HIV-positive patients: a systematic review of systemic immunosuppressive therapies. *Cutis* 2018; 101: 38; 42; 56
15. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Focus on special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Jan;80(1):43-53)
16. Whitlock SM, Enos CW, Armstrong AW et al. Management of psoriasis in patients with inflammatory bowel disease: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: 383– 394
17. Wong U, Cross RK. Expert opinion on interleukin-12/23 and interleukin-23 antagonists as potential therapeutic options for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2019; 28: 473–479
18. Iriarte A, Zaera C, Bachiller-Corral J, Lopez-Sanroman A. Inflammatory bowel disease as a paradoxical effect of anti-TNF α therapy. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 40: 117–121
19. Korzenik J, Larsen MD, Nielsen J, Kjeldsen J, Nørgaard BM. Increased risk of developing Crohn's disease or ulcerative colitis in 17 018 patients while under treatment with anti-TNF α agents, particularly etanercept, for autoimmune diseases other than inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 289–294
20. Targan SR, Feagan B, Vermeire S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of brodalumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1599–1607.
21. Ahmed Z, Venkata K, Zhang N, Malik TA. Comparative effectiveness of ustekinumab versus adalimumab in induction of clinical response and remission in Crohn's disease: experience of a real-world cohort at a tertiary care inflammatory bowel disease referral center. *Gastroenterology Res* 2019; 12: 245–251.
22. Danese S, Neurath MF, Kopon A et al. Effects of apremilast, an oral inhibitor of phosphodiesterase 4, in a randomized trial of patients with active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020
23. Lambert JLW, Segaert S, Ghislain PD, et al. Practical recommendations for systemic treatment in psoriasis according to age, pregnancy, metabolic syndrome, mental health, psoriasis subtype and treatment history (BETA-PSO: Belgian Evidence-based Treatment Advice in Psoriasis; part 1). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(8):1654-1665)
24. Wu JJ, Poon KY. Association of gender, tumor necrosis factor inhibitor therapy, and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(4):650-651.
25. Kleinbongard P, Schulz R, Heusch G. TNF α in myocardial ischemia/reperfusion, remodeling and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2011;16(1):49-69.
26. Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS Demyelination with TNF- α Blockers. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(4):36
27. Havrdová E, Belova A, Goloborodko A, et al. Activity of secukinumab, an anti-IL-17A antibody, on brain lesions in RRMS: results from a randomized, proof-of-concept study. *J Neurol.* 2016;263(7):1287-1295
28. Zalla MJ, Muller SA. The coexistence of psoriasis with lupus erythematosus and other photosensitive disorders. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1996;195:1-15
29. Varada S, Gottlieb AB, Merola JF, Saraiya AR, Tintle SJ. Treatment of coexistent psoriasis and lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(2):253-260
30. Van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet.* 2018;392(10155):1330-1339.
31. Chiesa Fuxench ZC, Shin DB, Ogdie Beatty A, Gelfand JM. The Risk of Cancer in Patients With Psoriasis. *JAMA Dermatology.* 2016;152(3):282.
32. Geller S, Xu H, Lebwohl M, Nardone B, Lacouture ME, Kheterpal M, et al. Malignancy risk and recurrence with psoriasis and its treatments: a concise update. *Am J Clin Dermatol.* 2019;19(3):363–75.
33. Mazaud C, Fardet L. Relative risk of and determinants for adverse events of methotrexate prescribed at a low dose: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):978–86.
34. Kahn JS, Casseres RG, Her MJ, Dumont N, Gottlieb AB, Rosmarin D. Treatment of Psoriasis With Biologics and Apremilast in Patients With a History of Malignancy: A Retrospective Chart Review. *J Drugs Dermatol.* 2019;18(4):S1545961619P0387X.

35. Lambert JLW, Segaert S, Ghislain PD, Hillary T, Nikkels A, Willaert F, et al. Practical recommendations for systemic treatment in psoriasis in case of coexisting inflammatory, neurologic, infectious or malignant disorders (BETA-PSO: Belgian Evidence-based Treatment Advice in Psoriasis; part 2). *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2020;13.
36. Paul CE, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: A 5 y cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003;120(2):211–6.
37. Peleva E, Exton LS, Kelley K, Mason KJ, Smith CH. Risk of Cancer in Patients with Psoriasis on Biologic Therapies: A Systematic Review. *Br J Dermatol.* 2017;178:103–13.
38. Piaserico S, Messina F, Russo FP. Managing Psoriasis in Patients with HBV or HCV Infection: Practical Considerations. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(6):829–45.
39. Tang KT, Chen YM, Chang SN, Lin CH, Chen DY. Psoriatic patients with chronic viral hepatitis do not have an increased risk of liver cirrhosis despite long-term methotrexate use: Real-world data from a nationwide cohort study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(4):652–8.
40. Fukuda W, Hanyu T, Katayama M, Mizuki S, Okada A, Miyata M, et al. Incidence of hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection on immunosuppressive therapy for rheumatic disease: A multicentre, prospective, observational study in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1051–6.
41. Bonifati C, Lora V, Graceffa D, Nosotti L. Management of psoriasis patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2016;22(28):6444–55.
42. Ting SW, Chen YC, Huang YH. Risk of Hepatitis B Reactivation in Patients with Psoriasis on Ustekinumab. *Clin Drug Investig.* 2018;38(9):873–80.
43. Chiu HY, Hui RY, Huang YH, Huang RY, Chen KL, Tsai YC, et al. Safety profile of secukinumab in treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C: A multicentric prospective cohort study. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(9):829–34.
44. Chiu YM, Lai MS, Chan KA. Assessing risk of liver enzyme elevation in patients with immune-mediated diseases and different hepatitis B virus serostatus receiving anti-TNF agents: A nested case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):1–9.
45. Iannone F, La Montagna G, Bagnato G, Gremese E, Giardina A, Lapadula G. Safety of etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection: A multicenter randomized clinical trial. *J Rheumatol.* 2014;41(2):286–92.
46. Snast I, Atzmony L, Braun M, Hodak E, Pavlovsky L. Risk for hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis on biologic therapies: A retrospective cohort study and systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):88-97.e5.
47. Siegel SAR, Winthrop KL, Ehst BD, Ortega Loayza A. Ustekinumab use in patients with severe psoriasis co-infected with hepatitis B and/or C. *Br J Dermatol.* 2019;180(5):1232–3.

PSORIASIS Y COVID-19

1. Impacto de la pandemia Covid-19

Desde fines del año 2019 hemos sido testigos y protagonistas de una nueva pandemia que ha afectado al mundo entero. Un nuevo agente infeccioso, de la familia coronavirus, denominado SARS-CoV-2 (por sus siglas en inglés: “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”) surgió como el responsable de una nueva enfermedad, COVID-19 (coronavirus disease 2019). Esta patología suele causar un cuadro respiratorio leve y autolimitado, pero aproximadamente un 15% de los infectados puede llegar a tener un compromiso más severo con neumonía y en cerca de un 5%, requerir hospitalización.¹ Es así como la pandemia ha determinado cambios significativos en el ámbito social, económico y de salud pública. A la fecha de confección de estas guías, las cifras estimadas de fallecidos superan los dos millones de muertes en el mundo.²

Las atenciones médicas de pacientes dermatológicos se han visto fuertemente restringidas, lo cual podría seguir ocurriendo en el corto y eventualmente en el mediano y largo plazo. En ese contexto sanitario, la atención clínica dermatológica debiese velar siempre de cumplir con los siguientes estándares (guiados por las indicaciones de la autoridad ministerial):

- Lavado frecuente de manos por un mínimo de 20 segundos con agua y jabón (antes y después de la atención de cada paciente o realización de algún procedimiento).
- Mantener una distancia mínima de un metro entre personas.
- Uso obligatorio de mascarilla y otros elementos de protección personal (EPP) según el contexto clínico.
- Evitar tocarse los ojos, nariz y boca.
- Evitar saludos que impliquen contacto, como dar la mano o dar un beso.
- Respetar restricciones de aforos máximos en salas de espera y consultas.

A estas recomendaciones generales podemos agregar la medición de temperatura y la búsqueda activa de síntomas respiratorios y/o fiebre al ingreso al centro médico o la consulta, una adecuada y frecuente sanitización de espacios clínicos (como mobiliario, camillas, sillas, etc.), procurando una atención médica expedita y sin atrasos para evitar aglomeraciones en las salas de espera.

A partir del alto potencial de transmisibilidad del virus SARS-CoV2, ha habido una reestructuración importante de la convivencia y nuestro comportamiento social, con un llamado a quedarse en casa y mantener un adecuado distanciamiento social. Esto ha limitado de una forma importante la realización de consultas médicas presenciales. Es así como la telemedicina (en este caso, la teledermatología) vino a dar una solución a esa necesidad imperante e incluso impostergable en algunas circunstancias. La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica y, como tal, requiere de controles y seguimientos periódicos. Dichas consultas pueden realizarse tanto de manera presencial como a distancia (virtual). En vista de estas alternativas, y basados en guías europeas y norteamericanas recientes, debemos evaluar la factibilidad de emplear cada modalidad de atención (ya sea a distancia y/o presencial) según el escenario clínico en que nos encontremos (expuestos en los cuadros 1 y 2).^{3,4,5}

Cuadro 1

Escenarios clínicos donde se debiese privilegiar una atención a distancia (virtual):

- Tamizaje (screening) de pacientes para valorar la necesidad de atención presencial.
- Seguimiento de la respuesta terapéutica en pacientes ya conocidos.
- Comunicación de incidencias.
- Atención de pacientes clínicamente estables y que ya se encuentran en tratamiento previo.
- Atención de pacientes nuevos con dificultades de acceso a consultas presenciales.
- Atención pacientes diagnosticados de COVID-19 que se encuentren con brote significativo de psoriasis.

Cuadro 2

Escenarios clínicos donde se debiese privilegiar una atención presencial (en vivo):

- Pacientes nuevos sin evaluaciones dermatológicas previas.
- Pacientes con psoriasis inestable o que se encuentran cursando un brote de la enfermedad.
- Pacientes que requieran un examen físico completo de la piel y/o articulaciones.
- Pacientes con riesgo o sospecha de melanoma o cáncer de piel no melanoma.
- Pacientes que presenten restricciones de conectividad o tengan dificultades con el uso de tecnologías de la información, y/o cuyas redes de apoyo sean deficitarias.

En vista de las limitaciones para el acceso a consultas, junto con temores o incertidumbre por parte de los propios pacientes, se ha llegado a una situación en que la adherencia a tratamientos cobra una especial relevancia. Esto debe ser considerado y discutido con los pacientes con el objetivo de propiciar la continuidad de atenciones y un seguimiento adecuado basado en la realidad según cada caso. Una interrupción de tratamiento por falta de controles podría conllevar a un brote significativo de la enfermedad, con una consecuente repercusión negativa en la calidad de vida de nuestros pacientes.

2. Psoriasis e infección por SARS-COV2

A la fecha no existe certeza sobre el efecto que tendría la psoriasis en el riesgo de enfermarse de COVID-19 o tener un peor desenlace. Los reportes, en general, sugieren que las tasas de infección y complicaciones serían similares a la población general.⁵ Esto no sólo aplicaría para los pacientes con psoriasis, sino también para aquellos que presentan artritis psoriática.^{6,7}

Pese a lo anterior, un meta-análisis que incluyó datos derivados de siete estudios clínicos de casos y controles demostró que el riesgo de Covid-19 en pacientes con enfermedades autoinmunes era significativamente mayor que en pacientes controles (OR: 2.19, IC 95%: 1.05-4.58).⁸

Cabe destacar que los pacientes con psoriasis presentan una prevalencia mayor de enfermedades del espectro metabólico y cardiovascular, entidades que ya han sido reconocidas como posibles factores de riesgo

de infección y mal pronóstico tras el desarrollo de la infección por SARS-CoV2. En consecuencia, el riesgo de cada paciente debiese ser ponderado de forma individual mediante una evaluación completa de tamizaje en búsqueda de dichas patologías, siguiendo las recomendaciones descritas en el capítulo de “Comorbilidades” de la presente guía clínica.

En el manejo de esta pandemia, resulta fundamental asegurar un adecuado reconocimiento de las definiciones de casos de enfermedad por Covid-19 establecida por la autoridad sanitaria (Ministerio de Salud de Chile) para la población general, las cuales rigen también para las personas que viven con psoriasis. En el caso de que un paciente con psoriasis contraiga o presente alto riesgo de contraer la enfermedad Covid-19 se recomienda tener en cuenta los siguientes aspectos (ver Tabla 20): * En la tabla se resumen las definiciones y recomendaciones más relevantes y actualizadas al momento de la elaboración de las presentes guías.

3. Tratamientos de Psoriasis en pandemia COVID-19

Respecto a la continuidad e inicio de terapias en psoriasis, hemos sido testigos de una etapa de incertidumbre inicial sobre el efecto de la inmunosupresión farmacológica. Con el paso de los primeros meses de pandemia, nuevos artículos científicos han aportado conocimiento en esta materia. El grupo norteamericano de psoriasis (National Psoriasis Foundation) recomienda que aquellos pacientes no infectados con SARS-CoV-2 continúen sus terapias orales o biológicas en la mayoría de los casos. Sin embargo, el inicio de terapia sistémica para psoriasis estaría contraindicado en pacientes con infección activa por SARS-CoV-2.⁵ Es relevante destacar que dichas decisiones debiesen ser siempre compartidas entre médicos y pacientes.³

El proyecto PsoProtect (“Psoriasis Patient Registry for Outcomes, Therapy and Epidemiology of COVID-19 infecTion”) corresponde a una iniciativa internacional que nació del trabajo colaborativo de académicos para comprender mejor el impacto de esta pandemia en la salud de las personas que viven con psoriasis. A la fecha, ya se han publicado los pri-

meros datos a partir de 374 pacientes psoriáticos de 25 países que han tenido confirmación o sospecha de COVID-19.¹⁰ De ellos, un 71% se encontraba con tratamiento biológico, 18% con tratamientos sistémicos no biológicos y 10% sin tratamiento sistémico. Dicho estudio reportó que la tasa de hospitalizaciones fue mayor en pacientes usando terapia sistémica no biológica en comparación a aquellos que se encontraban con biológicos (OR 2.84, IC 95% 1.31-6.18). Los pacientes con terapia biológica también demostraron menores porcentajes de ventilación mecánica y muerte. No se observaron diferencias significativas entre clases de biológicos.

En una revisión reciente que recopiló un total de 62 estudios sobre los desenlaces de Covid-19 en pacientes con enfermedades autoinmunes (319,025 pacientes, entre ellos había pacientes con artritis psoriática), el meta-análisis de los datos arrojó que el uso de glucocorticoides sistémicos se asoció a mayor riesgo de contraer Covid-19. El uso de glucocorticoides, FAMEs (fármacos modificadores de la enfermedad) convencionales y la combinación de FAMEs convencionales con biológicos o moléculas target, aumentaron las tasas de hospitalización y muerte. Sin embargo, la monoterapia con biológicos (particularmente uso de inhibidores de factor necrosis tumoral alfa), fue asociada a una menor mortalidad y necesidad de hospitalización.⁸ Otro estudio en pacientes reumatológicos también ha demostrado mejores desenlaces, tanto en hospitalización como mortalidad, para pacientes que se encontraban en tratamiento biológico dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).¹¹ Respecto al uso de fármacos biológicos, se han meta-analizado datos de estudios pivotaes fase 3 sobre pacientes psoriáticos y su incidencia de infecciones de tracto respiratorio y síntomas asociados. Entre los fármacos biológicos estudiados (anti-TNF, anti-IL17 y anti-IL-23) no se observó un aumento significativo del riesgo de dichas infecciones respecto a placebo. Si bien estos estudios no permiten realizar conclusiones respecto a la infección por una nueva cepa de coronavirus, sí aportan un marco general para apoyar la toma de decisiones en la práctica clínica.^{12,13}

Un estudio basado en registros médicos electrónicos a nivel global en aproximadamente 53 millones de personas, no identificó evidencia de un aumento de

Tabla 20

Definiciones de casos y conductas a seguir según MINSAL.⁹

ESCENARIO CLÍNICO	CONDUCTA
<p>Caso confirmado COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toda persona que cumpla con la definición de CASO SOSPECHOSO en que la prueba específica para SARS-CoV2 resultó «positiva» (RT-PCR). 	<ul style="list-style-type: none"> • Emisión de licencia médica por 11 días, con código CIE10 U0.1 (casos confirmados por Coronavirus) la que puede ser extendida remotamente en el caso de la licencia médica electrónica, es decir, sin la presencia del trabajador. • Aislamiento: <ol style="list-style-type: none"> a. Si el paciente presenta síntomas, la cuarentena será por 11 días desde el inicio de los síntomas. b. Si el paciente no presenta síntomas, la cuarentena será por 11 días desde el diagnóstico por PCR.
<p>Contacto estrecho COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Persona que ha estado en contacto con CASO CONFIRMADO COVID-19, entre 2 días antes del inicio de síntomas y 11 días después del inicio de síntomas del enfermo. • En el caso de una persona que no presente síntomas, el contacto deberá haberse producido entre 2 días antes y los 11 días siguientes de la toma de muestra del test PCR. • Los contactos físicos se definen según alguna de las siguientes circunstancias: <ul style="list-style-type: none"> → Haber mantenido más de 15 minutos de contacto cara a cara, a menos de un metro, sin mascarilla. → Haber compartido un espacio cerrado por 2 horas o más, en lugares tales como oficinas, trabajos, reuniones, colegios, entre otros, sin mascarilla. → Vivir o pernoctar en el mismo hogar o lugares similares a hogar, tales como hospitales, internados, instituciones cerradas, hogares de ancianos, hoteles, residencias, entre otros. → Haberse trasladado en cualquier medio de transporte cerrado a una proximidad menor de un metro con otro ocupante del medio de transporte que esté contagiado, sin mascarilla. 	<ul style="list-style-type: none"> • Emisión de licencia médica: se realizará para los contactos estrechos, determinados única y exclusivamente por la SEREMI de Salud de su región, por un máximo de 11 días, la que podrá ser emitida remotamente. • Los contactos estrechos de casos confirmados o probables de COVID19 que se encuentren asintomáticos deberán cumplir cuarentena por 11 días, considerando como día 1 el último contacto con el caso positivo.
<p>Caso probable COVID-19:</p> <p>a) Caso probable por resultado de laboratorio: aquella persona que cumple con la definición de CASO SOSPECHOSO, cuyo resultado de PCR es indeterminado.</p> <p>b) Caso probable por nexo epidemiológico: aquella persona que cumple los requisitos señalados a continuación:</p> <ol style="list-style-type: none"> i) contacto estrecho con una persona diagnosticada con COVID-19 y que ii) desarrolla fiebre superior o igual a 37,8 o desarrolla al menos dos síntomas COVID-19** dentro de los primeros 14 días posteriores al contacto. <p>Si por cualquier motivo, un caso probable por nexo epidemiológico se realiza un test PCR y éste resulta positivo, deberá realizar aislamiento como caso confirmado. Por el contrario, si el resultado es negativo o indeterminado, se seguirá considerando caso probable y deberá mantener aislamiento hasta completar 11 días desde el inicio de síntomas.</p> <p>c) Caso probable por imágenes: caso sospechoso con resultado de PCR negativo o indeterminado, pero que cuenta con una tomografía computarizada de tórax con hallazgos característicos de COVID-19, definidos así por un médico en la conclusión diagnóstica.</p> <p>d) Caso probable fallecido: persona fallecida en ausencia de un resultado confirmatorio por test PCR, donde su certificado de defunción establece como causa básica de muerte o factor desencadenante la infección por SARS-CoV-2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Emisión de licencia médica: por un máximo de 11 días, utilizando el mismo código de la licencia médica de caso confirmado (U07.1) La que puede ser emitida de forma remota. • No es necesaria la toma de examen PCR. • Las personas que sean definidas como “caso probable” deberán permanecer en aislamiento por 11 días desde la fecha de inicio de los síntomas.

Tabla 20 (continuación)Definiciones de casos y conductas a seguir según MINSAL.⁹

ESCENARIO CLÍNICO	CONDUCTA
<p>Caso sospechoso COVID-19:</p> <p>a) aquella persona que presenta un cuadro agudo de infección respiratoria que presente al menos dos de los síntomas de COVID-19**</p> <p>b) aquella persona que presenta una infección respiratoria aguda grave que requiere hospitalización.</p> <p>c) aquella persona que, no presentando síntomas, tiene un resultado positivo en una prueba de detección rápida de antígenos para SARS-CoV-2.</p> <p>Los contactos estrechos que terminan su cuarentena de 11 días y que presentan síntomas, deben ser considerados como casos sospechosos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Emisión de licencia médica: por un máximo de 4 días, a la espera del resultado del examen que permita confirmar el diagnóstico, con código CIE-10 U07.2 (COVID-19, virus no identificado). • Se podrá emitir licencia médica posterior por el mismo diagnóstico y por un máximo de 4 días, en caso que el resultado (PCR) no se encuentre disponible al término del período de reposo. • Se deberá realizar un test PCR para SARS-CoV-2.

hospitalizaciones COVID-19 en pacientes usuarios de fármacos anti-TNF (RR 0.73 95% IC: 0.47-1.14) ni metotrexato (RR 0.87 95 IC: 0.62-1.23).¹⁴

En suma, aún no hay certeza de que el uso de terapias biológicas conlleve una mayor susceptibilidad a la infección por coronavirus, pero tenemos datos de que en la era pre-coronavirus, las tasas de infecciones respiratorias eran comparables a placebo. Por otra parte, se debe tomar en consideración que la suspensión de fármacos biológicos puede llevar a una falla en la respuesta posterior y/o formación de anticuerpos anti-fármaco.¹⁵

Cabe destacar que, hasta la fecha, el uso de corticoides sistémicos en el contexto de pacientes hospitalizados por Covid-19 y que requieren terapia de soporte ventilatorio, ha demostrado una reducción de mortalidad estadísticamente significativa.^{16,17,18} Por dicho motivo, la prescripción de glucocorticoides en el contexto de estos pacientes se debería privilegiar debido a que los beneficios superarían los posibles riesgos secundarios a su uso.

En el caso de uso de fármacos con importante efecto inmunosupresor, como lo es, por ejemplo, la ciclosporina, ésta no ha demostrado asociarse a un peor desenlace en contexto Covid-19 en las primeras series de casos (con la limitante de no existir grupo control y ser aún un número reducido de pacientes reportados).¹⁹

En vista de los datos anteriormente expuestos, las recomendaciones generales más relevantes para el manejo de pacientes psoriáticos se resumen en el Cuadro 3. La decisión terapéutica debiese ser el resultado de un proceso de toma de decisiones compartido entre el

Cuadro 3

Recomendaciones generales respecto a los tratamientos de psoriasis en contexto de pandemia:

- Toda decisión que involucre iniciar, modificar o suspender terapias en psoriasis debiese ser discutida y consentida por cada paciente en su contexto específico.
- Las terapias tópicas debiesen ser mantenidas debido a su mínimo efecto sistémico, e incluso pueden privilegiarse por sobre otras formas de tratamiento para aquellos pacientes con formas leves o moderadas (estables) de psoriasis.
- El uso de terapias sistémicas debiese mantenerse idealmente en la menor dosificación efectiva, de manera de optimizar su eficacia y minimizar riesgos derivados.
- En caso de infección COVID-19 activa, se sugiere evaluar suspensión transitoria de terapias inmunosupresoras o biológicas, con posterior reinicio según cada caso tras recuperación clínica completa y ausencia de síntomas respiratorios y/o fiebre.
- El uso de terapias biológicas no ha demostrado asociarse a peores desenlaces clínicos, de hecho se han reportado tasas menores de mortalidad y necesidad de hospitalización.
- Se sugiere evitar, si es posible, el uso de corticoides sistémicos para el manejo de artritis psoriática, dado que han presentado peores desenlaces clínicos.
- Si un paciente requiriera corticoides sistémicos, la dosis utilizada debiese ser la mínima que logre un efecto terapéutico beneficioso.

médico y el paciente, guiado por factores individuales como: severidad de la enfermedad, efectividad de tratamientos, respuestas clínicas previas, así como factores de mal pronóstico para Covid-19, comorbilidades y el contexto social de cada paciente.

3. Vacunas Covid-19 y Psoriasis

En Chile, la vacunación masiva Covid-19 se inició en el mes de febrero de 2021. Al momento de la elaboración de estas guías, más de dos millones y medio de personas en nuestro país han sido inoculadas de acuerdo al plan ministerial. El objetivo de esta campaña es lograr una inmunidad de rebaño (por su carácter masivo), junto con reducir la carga de morbimortalidad y de hospitalizaciones, al evitar casos graves o complicaciones derivadas de la enfermedad. Uno de los grandes desafíos de esta pandemia ha sido la carrera por una vacuna que cumpla con dichos objetivos, y ya varias compañías farmacéuticas han demostrado efectos beneficiosos. Ello ha derivado en el desarrollo de nuevas tecnologías de vacunación, como es el uso de RNA mensajero, el cual está encapsulado en nanopartículas lipídicas que actúan como vehículo para que el ARN pueda entrar a la célula y así luego producir la glicoproteína “spike” (S) del virus SARS-CoV-2. Una vez producida dicha glicoproteína, ésta es reconocida por nuestro sistema inmune, con lo cual se desarrolla inmunidad específica y se previene una futura infección.²⁰ Dicha tecnología es la que han traído las vacunas de las farmacéuticas Pfizer/BioNTech y Moderna.

En Chile, los primeros acuerdos comerciales para la adquisición de vacunas han sido los siguientes: (Datos extraídos del Ministerio de Salud de Chile)²¹ (Ver Tabla 21)

El ISP (Instituto de Salud Pública de Chile) ya ha entregado su autorización para la administración de las siguientes vacunas (en paréntesis, fechas de aprobación)

- Vacuna BNT162b2 / Laboratorio Pfizer-BioNTech (16 diciembre 2020)
- Vacuna Coronavac / Laboratorio Sinovac (20 enero 2021)

- Vacuna AZD12222 / Laboratorio Oxford-AstraZeneca (27 enero 2021)

La administración de la vacuna BNT162b2 / Laboratorio Pfizer-BioNTech ha demostrado un 95% de protección contra COVID-9 en su esquema de vacunación con 2 dosis separadas por 21 días, determinada a 7 días posterior a la segunda dosis de vacunación. 20 En dicho estudio se reportó una eficacia similar entre distintos subgrupos según edad, sexo, raza, etnia, índice de masa corporal u comorbilidades. Los casos de COVID-19 severo fueron mayores en el grupo placebo respecto a los vacunados (9 en el grupo placebo vs 1 en el grupo vacunado).²⁰

La vacuna CORONAVAC (Laboratorio Sinovac, China), ya ha publicado sus datos de efectividad en la generación de anticuerpos neutralizantes derivados de estudios clínicos fases 1 y 2. Los porcentajes de seroconversión de anticuerpos neutralizantes en la fase 2 del estudio, según esquema de dos dosis separadas por 28 días, fueron entre 97-100% en los vacunados comparado con 0% en el grupo placebo.²² Dichas cifras fueron replicadas en el estudio que incluyó a personas mayores de 60 años, con tasas de seroconversión mayores a 90%.²³

Tras el inicio de la vacunación masiva a nivel global, reportes de farmacovigilancia han descrito reacciones compatibles con anafilaxia que se han reportado en torno a 11.1 casos por millón de dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech. Síntomas sistémicos severos han ocurrido en menos de 2% de los vacunados, excepto por un 3.8% de fatiga y 2% de cefalea posterior a la segunda dosis.²⁴

Debido a los reportes de reacciones secundarias de hipersensibilidad inmediata, a través del CDC de EE.UU. (Centers for Disease Control and Prevention) se decretó que los pacientes inoculados debiesen ser observados por al menos 15 minutos posterior a la vacunación, independiente de su historial de alergias

Tabla 21
Acuerdos comerciales para adquisición vacunas COVID-19.²¹

Laboratorio	SINOVAC	PFIZER	JANSSEN	ASTRA ZENECA
Plataforma	Virus inactivado	Ácido Nucleico (ARN)	Vector Viral	Vector Viral
Cadena de frío	+2 y +8°C	-70°C	-20°C +2 y +8°C	+2 y +8°C
Vigencia	3 años	6 meses	2 años (-20°C)	3 meses (2 a 8°C)
Esquema	2 dosis (0-28 días)	2 dosis (0-21 días)	1 o 2 dosis (0-56 días)	2 dosis (0-28 días)

o reacciones previas. Además de ello, el personal de vacunatorio debiese estar capacitado y equipado para manejar una posible anafilaxia.

Aquellas personas que han tenido reacciones alérgicas inmediatas de cualquier severidad ante vacunas o terapias inyectables de cualquier tipo, debiesen ser asesorados por un médico especialista y ser monitorizados por 30 minutos posterior a la inoculación. Esto es relevante dado que un 86% de las reacciones anafilácticas reportadas a la fecha han ocurrido en una ventana de tiempo de media hora.^{25,26} (Ver Tabla 22)

Así como las tasas de efectividad han sido altas en cuanto a la protección ante la infección por SARS-COV2, los estudios más avanzados en torno a vacunas han demostrado un perfil de seguridad aceptable y con bajas incidencias de efectos adversos. (ver Tabla 23)²⁷

Por último, cabe destacar que respecto a los siguientes escenarios aún no se encuentra información suficiente para realizar recomendaciones o medir el efecto en relación a inmunogenicidad y/o perfil de seguridad:

- Administración concomitante vacunación COVID-19 con otras vacunas
- Uso de fármacos inmunosupresores: inhibidores de puntos de control inmunitario, quimioterapia, antimetabolitos, agentes alquilantes, fármacos citotóxicos, corticoides, etc.
- Pacientes con inmunodeficiencias y/o alteraciones congénitas del sistema inmune.
- Embarazo y/o lactancia.
- Menores de edad.

Como tratantes de nuestros pacientes con psoriasis, es importante que cada vez que se tome conocimiento de un ESAVI, éste debe notificarlo al Sub-Departamento de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública (SDFV), entidad encargada de la vigilancia de la seguridad de los productos farmacéuticos (incluyendo vacunas). Se puede reportar a través del sistema de notificación en línea o, mediante notificación manual. En el siguiente enlace podrá encontrar los detalles de cómo realizar la notificación de un ESAVI:

<https://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia/vacunas/como-notificar-esavi/>

Tabla 22

Aproximación práctica para la evaluación de riesgo de pacientes ante la vacunación COVID-19.²⁶

ESCENARIO CLÍNICO	CONDUCTA
<ul style="list-style-type: none"> • Historia previa de reacción alérgica a una comida o veneno o grupo de fármacos definido • Alergia a inhalantes • Historia familiar de alergias • Reacción local (no sistémica) a vacunación previa • Reacción de hipersensibilidad a drogas anti-inflamatorias (aspirina, ibuprofeno, etc) • Inmunoterapia a alérgenos • Pacientes con asma estable en tratamiento biológico 	<ul style="list-style-type: none"> • Proceder con vacunación COVID-19 con normalidad, de acuerdo a guías ministeriales • Se recomienda un período de observación de 15-30 minutos en el local de vacunación
<ul style="list-style-type: none"> • Historia previa de reacciones alérgicas inmediatas (usualmente anafilaxis) a múltiples y diferentes grupos de medicamentos, sin gatillo conocido (puede indicar alergia a polietilenglicol – PEG) • Historia de anafilaxis a una vacuna previa o fármaco biológico monoclonal inyectable • Historia de anafilaxis idiopática • Enfermedad mediada por mastocitos (ejemplo: mastocitosis sistémica) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tomar precauciones especiales: <ul style="list-style-type: none"> - Evaluar riesgo y posibilidad de alergia a polietilenglicol (PEG) - Considerar derivación a inmunología - Considerar observación por 30 minutos posterior en caso de proceder con vacunación - No hay datos suficientes para sugerir pre-medicación - La pre-medicación con antihistamínicos pudiese enmascarar síntomas iniciales de una reacción de hipersensibilidad.
<ul style="list-style-type: none"> • Reacción alérgica previa a vacuna COVID-19 • Reacción alérgica previa a otra vacuna RNA mensajero (en caso de vacuna COVID-19 basada en RNAm) • Reacción alérgica previa a un componente de la vacuna, incluyendo PEG. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vacunación COVID-19 contraindicada • Idealmente escoger otra vacuna COVID-19 si estuviese disponible y no contraindicada • Considerar derivación a Inmunología y Alergias

Tabla 23

Eventos supuestamente atribuibles a vacunación o inmunización.

VACUNA	ESAVI REPORTADOS
<ul style="list-style-type: none"> • Vacuna BNT162b2 / Laboratorio Pfizer-BioNTech 	<ul style="list-style-type: none"> • Muy comunes (>1/10): dolor de cabeza, artralgia, mialgia, fatiga, pirexia, síntomas de resfrío y dolor en el sitio de la inyección. • Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): enrojecimiento e inflamación • Infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): linfadenopatía.
<ul style="list-style-type: none"> • Vacuna Coronavac / Laboratorio Sinovac 	<ul style="list-style-type: none"> • Locales: Dolor en sitio de inyección, eritema, hinchazón, endurecimiento de la zona de inyección, prurito • Sistémicos: Cefalea, fatiga, mialgias, náuseas, diarrea, artralgia, tos, escalofríos, disminución de apetito, vómito, exantema, reacción alérgica, fiebre

La recomendación de estas guías es promover la vacunación masiva de nuestros pacientes psoriáticos, siempre y cuando no existan contraindicaciones, las cuales deben ser evaluadas de forma individual según cada contexto específico. Asimismo, se recomienda que los pacientes que reciban vacunación Covid-19 continúen su tratamiento anti-psoriático oral o biológico durante el período vacunatorio.

Aún se desconoce el efecto que pudiese tener la psoriasis o su tratamiento en la eficacia de la vacunación Covid-19. De acuerdo a estudios previamente reportados, el uso de metotrexato (en dosis similares a las utilizadas en psoriasis), reduciría la respuesta humoral a la vacuna contra la influenza estacional y neumococo.^{28,29}

Es importante recalcar que toda la información planteada en este capítulo “Psoriasis y Covid-19” se basa en la evidencia disponible a la fecha y que con el paso del tiempo puede sufrir cambios según datos obtenidos de nuevas publicaciones científicas.

REFERENCIAS

1. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui W, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors and outcomes. *J Med Virol.* 2021;93(3):1449-1458.
2. Kontis V, Bennett J, Rashid T, Parks R, Pearson-Stuttard J, Perviz G, et al. Magnitude, demographics and dynamics of the effect of the first wave of the COVID-19 pandemic on all-cause mortality in 21 industrialized countries. *Nat Med.* 2020;26(12):1919-28.
3. Belinchon I, Puig L, Ferrandiz L, De La Cueva P, Carrascosa JM, et al. Managing Psoriasis Consultations During the COVID-19 Pandemic: Recommendations From the Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV). *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(9):802-804.
4. Gelfand JM, Armstrong AW, Bell S, Anesi GL, Blauvelt A, Calabrese C, et al. National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force Guidance for Management of Psoriatic Disease During the Pandemic: Version 2 – Advances in Psoriatic Disease Management, COVID-19 Vaccines, and COVID-19 Treatments. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(5):1254-1268.
5. Gelfand JM, Armstrong AW, Bell S, Anesi GL, Blauvelt A, Calabrese C, et al. National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force Guidance for Management of Psoriatic Disease During the Pandemic: Version 1. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):1704-1716.
6. Costantino F, Bahier L, Tarancón LC, Leboime A, Vidal F, Bessalah L, et al. COVID-19 in French patients with chronic inflammatory rheumatic diseases: clinical features, risk factors and treatment adherence. *Joint Bone Spine.* 2021;88(1):105095.
7. Montero F, Martínez-Barrio J, Serrano-Benavente B, González T, Rivera J, Molina Collada J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in autoimmune and inflammatory conditions: clinical characteristics of poor outcomes. *Rheumatol Int* 2020;40(10):1593-8.
8. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2020 Oct 13;annrheumdis-2020-218946.
9. Ministerio de Salud de Chile. Resolución número 43 exenta, fecha publicación: 14 de enero de 2021. Disponible en: <https://www.diariooficial.interior.gob.cl/publicaciones/2021/01/15/42855/01/1881200.pdf> [Consultado el 8 de mayo de 2021].
10. Mahil S, Dand N, Mason K, Yiu Z, Tsakok T, Meynell F, et al. Factors associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with psoriasis –insights from a global registry-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):60-71.
11. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila M, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):859-866.
12. Syed M, Shah M, Shin D, Wan M, Winthrop, Gelfand JM. Effect of anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of respiratory tract infections and related symptoms in psoriasis patients - A meta-estimate of pivotal phase 3 trials relevant to decision-making during the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(1):161-163.

13. Elmas OF, Demirbas A, Kutlu O, Bagcier F, Metin M, Ozyurt K, et al. Psoriasis and COVID-19: A narrative review with treatment considerations. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13858.
14. Yousaf A, Gayam S, Feldman S, Zinn Z, Kolodney M. Clinical outcomes of COVID-19 in patients taking tumor necrosis factor inhibitors or methotrexate: A multicenter research network study. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(1):70-75.
15. Lebwohl M, Rivera-Oyola R, Murrell D. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1217-1218.
16. Tomazini B, Maia I, Cavalcanti A, Berwanger O, Rosa R, Veiga V, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19. The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307-1316.
17. Sterne J, Murthy S, Diaz J, Slutsky A, Villar J, Angus D, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-1341.
18. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid- 19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
19. Di Lernia V, Goldust M, Feliciani C. Covid-19 infection in psoriasis patients treated with cyclosporin. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13739.
20. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615.
21. Ministerio de Salud de Chile. Información técnica de vacunas COVID-19. Disponible en <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/informacion-tecnica-vacunas-covid-19/> [Consultado el 8 de mayo de 2021]
22. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):181-192.
23. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(6):803-812.
24. CDC COVID-19 Response Team, Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(2):46-51.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical considerations for use of mRNA COVID-19 vaccines currently authorized in the United States-Appendix B. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-byproduct/clinical-considerations.html#Appendix-B>. [Consultado el 10 de febrero de 2021].
26. Turner P, Ansotegui I, Campbell D, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J*. 2021;14(2):100517.
27. Instituto de Salud Pública de Chile. Cuarto Informe Estadístico Eventos Supuestamente Atribuibles a Vacunación e Inmunización Asociados a la Administración de la Vacuna SARS-COV2 en Chile. Disponible en: <https://www.ispch.cl/isp-covid-19/vacunas-covid-19/ESAVI LEVES> [Consultado el 25 de julio de 2021].
28. Park JK, Lee YJ, Shin K, Ha YJ, Lee EY, Song YW et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):898-904.
29. Subesinghe S, Bechman K, Rutherford AI, Goldblatt D, Galloway JB. A Systematic Review and Metaanalysis of Antirheumatic Drugs and Vaccine Immunogenicity in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2018;45(6):733-744.