

Informe de Farmacoterapéutica Racional de la Psoriasis y la Artritis Psoriásica

Introducción: El Paradigma de la Terapéutica Racional en la Enfermedad Psoriásica

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, de naturaleza inmunomediada y con manifestaciones sistémicas, que afecta primordialmente a la piel y las uñas. Lejos de ser una condición meramente cutánea, representa una carga significativa para la calidad de vida de los pacientes y se asocia con un espectro de comorbilidades graves, incluyendo enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, esteatosis hepática no alcohólica y trastornos de salud mental como la depresión y la ansiedad (1, 2). Aproximadamente un 30% de los pacientes con psoriasis desarrollará artritis psoriásica (APs), una artropatía inflamatoria heterogénea y potencialmente destructiva que puede causar discapacidad funcional permanente si no se trata de forma adecuada y temprana (3).

El manejo de esta compleja enfermedad se ha transformado en las últimas dos décadas, pasando de un arsenal terapéutico limitado a una plétora de opciones con mecanismos de acción altamente específicos. Este avance, si bien ha mejorado drásticamente los resultados clínicos, ha introducido una complejidad considerable en la toma de decisiones terapéuticas y ha generado un debate profundo sobre la sostenibilidad económica de los sistemas de salud. En este contexto, la aplicación de los principios de la farmacoterapia racional se vuelve imperativa.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el Uso Racional de Medicamentos (URM) como la situación en la que "los pacientes reciben fármacos apropiados para sus necesidades clínicas, a dosis ajustadas a su situación particular, durante un periodo adecuado de tiempo y al mínimo costo posible para ellos y para la comunidad" (4). Este principio fundamental se puede desglosar en cuatro pilares de evaluación para la selección de un tratamiento: eficacia, seguridad, conveniencia y costo (5, 6). Este informe se estructura en torno a estos cuatro criterios para analizar

de manera exhaustiva el arsenal terapéutico disponible para la psoriasis y la artritis psoriásica.

El núcleo de este análisis radica en la disyuntiva central que enfrentan clínicos y sistemas de salud: el equilibrio entre las terapias convencionales, de eficacia y seguridad bien establecidas y altamente costo-efectivas, y el creciente número de terapias dirigidas —biológicos y moléculas pequeñas— que ofrecen una eficacia sin precedentes pero a un costo exponencialmente mayor (7, 8). Se priorizará el análisis de los medicamentos considerados "esenciales" o fundamentales, comparándolos con las innovaciones terapéuticas para ofrecer un juicio de valor y costo-efectividad que guíe una prescripción verdaderamente racional.

Sección 1: Terapias Fundamentales y Medicamentos Esenciales de la OMS

La Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (LME) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es una herramienta de salud pública global diseñada para guiar la selección de fármacos que satisfacen las necesidades sanitarias prioritarias de una población. La selección se basa en la prevalencia de la enfermedad, la evidencia de eficacia y seguridad, y, de manera crucial, la costo-efectividad comparativa (9, 10). Estos medicamentos deben estar disponibles en sistemas de salud funcionales, en formas de dosificación adecuadas, con calidad garantizada y a precios asequibles para los individuos y la comunidad (11, 12).

Un análisis de la 23ª LME de la OMS (2023) revela un hallazgo fundamental para el contexto de este informe: históricamente, la lista solo ha incluido terapias *tópicas* para el tratamiento de la psoriasis (13, 14). En 2023, se presentó una solicitud para incluir el ustekinumab, un anticuerpo monoclonal biológico, para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave. Esta solicitud fue *rechazada* por el Comité de Expertos de la OMS (13). La justificación de esta decisión es sumamente reveladora: aunque el comité reconoció la carga global de la psoriasis y la necesidad de tratamientos sistémicos eficaces, concluyó que era necesaria una revisión comparativa exhaustiva de *todos* los medicamentos biológicos disponibles para poder seleccionar el agente más eficaz y costo-efectivo para una futura consideración (13).

Esta postura de la OMS subraya una tensión fundamental en la medicina moderna: la

brecha entre el estándar de oro clínico en países de altos ingresos y lo que se considera "esencial" y accesible a nivel global. Los biológicos, a pesar de su probada eficacia, no cumplen con el criterio de asequibilidad de la OMS para ser considerados medicamentos esenciales en un contexto mundial. La recomendación del comité de realizar una revisión comparativa, junto con la mención de la inminente expiración de patentes clave (como la del ustekinumab en septiembre de 2023), sugiere una posible vía de futuro: la inclusión de un *biosimilar* podría ser el catalizador que resuelva este dilema, democratizando el acceso a terapias de alta eficacia al hacerlas más asequibles (13). Por lo tanto, los biológicos no deben ser vistos como "no esenciales" en un sentido clínico, sino como "aún no suficientemente costo-efectivos" desde una perspectiva de salud pública global.

Evaluación de Terapias Tópicas (Primera Línea para Enfermedad Leve-Moderada)

Las terapias tópicas constituyen la primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes con psoriasis leve a moderada y son un componente adyuvante crucial en casos más graves (15, 16).

Corticosteroides Tópicos (ej. Betametasona)

- **Eficacia:** Son la piedra angular del tratamiento tópico. Su potencia varía desde baja hasta muy alta, permitiendo adaptar el tratamiento a la localización y severidad de las lesiones. Las guías de la Academia Americana de Dermatología (AAD) y la National Psoriasis Foundation (NPF) recomiendan los corticosteroides tópicos como tratamiento de primera línea para la psoriasis en placas (16). La combinación de un corticosteroide potente como la betametasona con un análogo de la vitamina D (calcipotriol) ha demostrado ser sinérgica y altamente eficaz, constituyendo una de las terapias de primera línea más recomendadas (17, 18).
- **Seguridad:** Su principal limitación es el riesgo de efectos adversos locales con el uso prolongado, de alta potencia o bajo oclusión. Estos incluyen atrofia cutánea, estrías, telangiectasias y púrpura (19, 20). El riesgo es mayor en áreas de piel delgada como la cara, las axilas o la ingle (19). Aunque es raro, la absorción sistémica puede ocurrir con el uso extensivo, llevando a efectos como la

supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (19). El uso intermitente y la combinación con agentes no esteroideos son estrategias para mitigar estos riesgos.

- **Conveniencia y Costo:** La aplicación diaria o dos veces al día puede afectar la adherencia a largo plazo. Sin embargo, su amplia disponibilidad en formulaciones genéricas los convierte en una opción de muy bajo costo, fundamental en cualquier sistema de salud.

Análogos de la Vitamina D (ej. Calcipotriol)

- **Eficacia:** El calcipotriol (o calcipotrieno) es un análogo sintético de la vitamina D3 que normaliza la proliferación y diferenciación de los queratinocitos (21, 22). Su eficacia como monoterapia es comparable a la de los corticosteroides de potencia media, con una reducción del Psoriasis Area and Severity Index (PASI) de alrededor del 48% al 57% tras varias semanas de tratamiento (23). Son agentes valiosos para la terapia de mantenimiento y como "ahorradores de esteroides" (*steroid-sparing*), permitiendo reducir la exposición acumulada a los corticosteroides (22). La combinación fija con betametasona es superior a cualquiera de los dos agentes por separado (18).
- **Seguridad:** Su perfil de seguridad es muy favorable, especialmente en comparación con los corticosteroides. El efecto adverso más común es la irritación local en el sitio de aplicación, que puede afectar hasta a un 20-30% de los pacientes, especialmente en la cara o pliegues cutáneos (22, 23). El riesgo de hipercalcemia sistémica por absorción cutánea es bajo si se respetan las dosis máximas recomendadas (generalmente, no más de 100 g de pomada por semana) (24, 25). Aun así, se recomienda la monitorización periódica del calcio sérico en pacientes que utilizan grandes cantidades o que tienen factores de riesgo (24, 25).
- **Conveniencia y Costo:** Se aplican una o dos veces al día. Su costo es moderado, superior al de los corticosteroides genéricos, pero considerablemente inferior al de las terapias sistémicas.

Fototerapia (UVB de Banda Estrecha, PUVA)

- **Eficacia y Posicionamiento:** La fototerapia es un tratamiento de segunda línea altamente eficaz para pacientes con psoriasis moderada a grave que no responden adecuadamente a las terapias tópicas (15, 16). La fototerapia con ultravioleta B de banda estrecha (UVB-NB) es la modalidad preferida actualmente por su favorable perfil de eficacia y seguridad. El PUVA (psoraleno más ultravioleta A) es aún más eficaz pero se reserva para casos más recalcitrantes debido a su perfil de seguridad a largo plazo (16).
- **Seguridad:** Debe ser administrada bajo estricta supervisión dermatológica para minimizar el riesgo de quemaduras agudas (15). El uso a largo plazo, particularmente del PUVA, se asocia con un aumento significativo del riesgo de cáncer de piel no melanoma (carcinoma espinocelular y basocelular) y melanoma (15, 26).
- **Conveniencia y Costo:** La principal barrera para su uso es la conveniencia. Requiere que los pacientes acudan a un centro especializado 2-3 veces por semana durante varios meses, lo que supone una carga logística y de tiempo considerable (15). A pesar de esto, desde una perspectiva farmacoeconómica, la fototerapia es una de las intervenciones más costo-efectivas para la psoriasis moderada-grave, con un costo anual significativamente menor que cualquier terapia sistémica (27, 28).

Clase de Fármaco	Eficacia (Resumen Cualitativo)	Seguridad Clave	Conveniencia	Perfil de Costo
Corticosteroid e Tópico (potencia media-alta)	Alta eficacia, acción rápida. Pilar del tratamiento agudo.	Atrofia cutánea, estrías, telangiectasias con uso prolongado.	Aplicación 1-2 veces/día. Puede ser engorroso.	Bajo (genéricos)
Análogo de la Vitamina D (Calcipotriol)	Eficacia moderada. Ideal para mantenimiento y ahorro de esteroides.	Irritación local (hasta 20%). Bajo riesgo de hipercalcemia.	Aplicación 1-2 veces/día.	Moderado
Combinación Fija (Calcipotriol/B etametasona)	Alta eficacia, superior a monoterapia.	Riesgos de ambos componentes, pero la	Aplicación 1 vez/día. Mejora la adherencia.	Moderado-Alto

		combinación puede mejorar la tolerabilidad.		
Fototerapia (UVB-NB)	Alta eficacia para enfermedad moderada-grave.	Quemaduras agudas. Riesgo de cáncer de piel a largo plazo.	Baja. Requiere 2-3 visitas/semana al centro.	Bajo (por sesión)

Sección 2: Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FAME) Convencionales Sistémicos

Cuando la enfermedad es extensa, grave o no responde a terapias tópicas y fototerapia, se requiere el uso de fármacos sistémicos. Los FAME convencionales (FAMEc) han sido la base del tratamiento durante décadas y, debido a su costo-efectividad, siguen siendo pilares fundamentales de la terapia racional.

Metotrexato (MTX): El Estándar de Oro Esencial

- Eficacia:** El metotrexato es considerado el estándar de oro para la terapia sistémica convencional de la psoriasis y la artritis psoriásica (29). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la dihidrofolato reductasa, lo que interfiere con la síntesis de ADN y tiene efectos antiproliferativos e inmunomoduladores (30). Un metaanálisis de ensayos clínicos demostró que el MTX alcanza una tasa de respuesta PASI 75 (reducción del 75% en el índice de severidad y área de la psoriasis) en aproximadamente el 45.2% de los pacientes a las 12-16 semanas, un resultado significativamente superior al placebo (31, 32, 33). Aunque su eficacia en el aclaramiento cutáneo es inferior a la de los agentes biológicos modernos como el adalimumab (16), su impacto en la artritis es robusto, siendo el FAMEc de elección en las guías de APs (34, 35).
- Seguridad:** El perfil de toxicidad del MTX es bien conocido y manejable con una monitorización adecuada. Los principales riesgos incluyen la hepatotoxicidad, que puede progresar a fibrosis y cirrosis con el uso crónico, y la mielosupresión (anemia, leucopenia, trombocitopenia) (36). También se han descrito casos de

toxicidad pulmonar (neumonitis) (36). Es un teratógeno potente y está absolutamente contraindicado durante el embarazo tanto en mujeres como en hombres que deseen concebir (37, 38). La monitorización regular con hemogramas completos y pruebas de función hepática es obligatoria (38, 39). La suplementación con ácido fólico es una práctica estándar que reduce significativamente la incidencia de efectos adversos menores como náuseas, estomatitis y malestar general (36, 39).

- **Conveniencia:** Una de sus grandes ventajas es la dosificación una vez por semana, que favorece la adherencia a largo plazo (40, 41). Se puede administrar por vía oral o subcutánea. La vía subcutánea es preferible a dosis más altas (>15 mg/semana), ya que mejora la biodisponibilidad, que es saturable por vía oral, y puede reducir la intolerancia gastrointestinal (42).
- **Costo y Costo-Efectividad:** El metotrexato es, con diferencia, el fármaco sistémico más costo-efectivo para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. Su bajo costo de adquisición, combinado con una eficacia moderada pero clínicamente significativa, le confiere un ratio incremental de costo-efectividad (ICER) muy favorable en comparación con todas las demás opciones sistémicas, incluyendo otros FAMEc y, sobre todo, los agentes biológicos (27, 43, 44, 45). Aunque no está en la LME de la OMS específicamente para la psoriasis, su inclusión para otras enfermedades reumáticas lo hace globalmente accesible y asequible.

Ciclosporina

- **Eficacia:** La ciclosporina es un potente inmunosupresor que actúa inhibiendo la calcineurina y, por tanto, la activación de las células T (30). Su principal característica es la rapidez y la alta tasa de inducción de respuesta. Ensayos clínicos han mostrado tasas de respuesta PASI 75 de hasta el 71% en 16 semanas, superando a corto plazo al metotrexato (30). Esto la convierte en una herramienta muy valiosa para el control rápido de formas graves de psoriasis, como la eritrodérmica o la pustulosa generalizada, o para inducir una remisión rápida en pacientes con enfermedad en placas muy activa (terapia de "rescate") (16, 26).
- **Seguridad:** Su perfil de seguridad es el principal factor que limita su uso a largo plazo. La toxicidad más significativa y frecuente es la nefrotoxicidad, que puede llevar a una insuficiencia renal irreversible, y la hipertensión arterial (46, 47). Por ello, es mandatoria una monitorización estricta y regular de la presión arterial y de la función renal (creatinina sérica) (26, 48). Otros riesgos incluyen el aumento de

la susceptibilidad a infecciones y a neoplasias, especialmente el cáncer de piel (47).

- **Conveniencia y Costo:** Se administra por vía oral, generalmente en dos dosis diarias (48, 49). El costo del medicamento genérico es relativamente bajo, pero los costos asociados a la monitorización intensiva son más elevados que los del metotrexato (50, 51). Su uso se recomienda generalmente por periodos cortos, no superiores a un año, para minimizar la toxicidad acumulada (48).

Acitretina

- **Eficacia:** La acitretina es un retinoide oral (derivado de la vitamina A) que actúa normalizando la diferenciación y proliferación de los queratinocitos. Su eficacia en la psoriasis en placas es moderada, con tasas de PASI 75 que oscilan entre el 34% y el 52% en monoterapia (52, 53). Sin embargo, es considerado el tratamiento de elección para formas específicas de psoriasis, como la pustulosa (generalizada y palmo-plantar) y la hiperqueratósica palmo-plantar (16, 54). Su inicio de acción es lento, pudiendo tardar de 3 a 6 meses en alcanzar su máxima eficacia (55). A menudo se utiliza en combinación con fototerapia (Re-PUVA o Re-UVB) para aumentar la eficacia y reducir la dosis acumulada de ambos tratamientos (16, 55).
- **Seguridad:** El factor de seguridad más crítico y limitante de la acitretina es su alta teratogenicidad. Está absolutamente contraindicada en mujeres embarazadas o que planean estarlo. Debido a su largo tiempo de eliminación, se requiere una anticoncepción eficaz y estricta durante el tratamiento y hasta 3 años después de su interrupción (56, 57). El consumo de alcohol durante el tratamiento está prohibido, ya que convierte la acitretina en etretinato, un metabolito con una vida media aún más larga. Otros efectos adversos comunes son los mucocutáneos (queilitis, sequedad de piel y mucosas), la hipertrigliceridemia y la posible hepatotoxicidad, que requieren monitorización de lípidos y pruebas de función hepática (56, 58).
- **Conveniencia y Costo:** Se administra por vía oral una vez al día (55). El costo del medicamento genérico es moderado (59, 60). Su costo-efectividad es inferior al del metotrexato y la fototerapia (44, 45).

Fármaco	Eficacia (PASI 75)	Seguridad Clave	Nicho	Costo-Efectivida
---------	--------------------	-----------------	-------	------------------

	a 12-16 sem)		Terapéutico Principal	d
Metotrexato	~45% (31)	Hepatotoxicidad , mielosupresión. Teratógeno.	Estándar de oro para psoriasis y APs moderada-grave.	Muy Alta (Referencia)
Ciclosporina	~50-70% (30, 50)	Nefrotoxicidad, hipertensión.	Terapia de rescate, enfermedad grave/inestable, uso a corto plazo.	Moderada-Baja
Acitretina	~35-50% (52, 53)	Alta teratogenicidad (3 años post-tto). Mucocutánea, hiperlipidemia.	Psoriasis pustulosa, palmo-plantar, hiperqueratósica.	Baja

Sección 3: La Revolución de las Terapias Dirigidas: Biológicos y Moléculas Pequeñas

La comprensión detallada de la patogénesis inmunológica de la psoriasis ha llevado al desarrollo de terapias dirigidas que bloquean citoquinas específicas o vías de señalización intracelular. Estos fármacos han revolucionado el tratamiento de la enfermedad moderada a grave, estableciendo nuevos techos de eficacia, aunque a un costo sustancialmente mayor (15, 16).

Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF) (ej. Adalimumab)

- **Eficacia:** Los inhibidores del TNF-alfa (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab) fueron los primeros agentes biológicos aprobados y han demostrado una alta eficacia tanto en las manifestaciones cutáneas como

articulares de la enfermedad psoriásica. Para la psoriasis en placas, adalimumab muestra tasas de respuesta PASI 75 que oscilan entre el 53% y el 80% a las 16 semanas de tratamiento (61, 62). En artritis psoriásica, las tasas de respuesta ACR20 (mejora del 20% en los criterios del American College of Rheumatology) se sitúan entre el 39% y el 58% (62, 63). Su eficacia "todoterreno" en piel, articulaciones, entesis y dactilitis los convierte en una opción muy versátil.

- **Seguridad:** Su perfil de seguridad está bien establecido tras más de dos décadas de uso. La principal preocupación es un riesgo aumentado de infecciones graves, que pueden requerir hospitalización. Esto incluye la reactivación de tuberculosis latente, por lo que el cribado es obligatorio antes de iniciar el tratamiento (64, 65). También existe un riesgo de infecciones fúngicas invasivas y otras infecciones oportunistas. La FDA emitió una advertencia de "caja negra" (*Black Box Warning*) por este riesgo y por un posible aumento del riesgo de malignidades, como el linfoma y el cáncer de piel no melanoma (64, 65, 66).
- **Conveniencia:** La administración es parenteral. Adalimumab, por ejemplo, se administra mediante inyección subcutánea cada dos semanas, lo que muchos pacientes pueden autoadministrarse en casa tras la debida formación (67).
- **Costo y el Impacto de los Biosimilares:** El costo de los fármacos de referencia es muy elevado, siendo una barrera importante para el acceso. Sin embargo, la expiración de las patentes ha dado lugar a la introducción de múltiples biosimilares. Estos fármacos, que han demostrado una eficacia y seguridad equivalentes al producto de referencia, se comercializan a un precio significativamente menor (68, 69). Esta competencia ha transformado el panorama farmacoeconómico. Estudios del mundo real demuestran que la costo-efectividad de los biosimilares de adalimumab puede llegar a ser comparable a la del metotrexato subcutáneo, lo que permite un acceso mucho más amplio a estas terapias de alta eficacia (43).

Inhibidores de Interleucinas (IL-17 e IL-23)

Estos agentes representan el avance más significativo en el tratamiento de la psoriasis cutánea, al dirigirse a las citoquinas centrales en su patogénesis.

- **Eficacia:** Constituyen el techo de eficacia actual para el aclaramiento de la piel, con tasas de respuesta PASI 90 y PASI 100 (aclaramiento completo) muy superiores a las de los inhibidores de TNF.
 - **Inhibidores de IL-17 (ej. Secukinumab, Ixekizumab):** Estudios en la

práctica clínica real con secukinumab muestran tasas de PASI 90 del 79% y PASI 100 del 48% a las 12 semanas (70). Múltiples metaanálisis confirman su superioridad frente a placebo y otros biológicos en el aclaramiento cutáneo (71, 72). También son muy eficaces para la artritis psoriásica (73, 74).

- **Inhibidores de IL-23 (ej. Guselkumab, Risankizumab):** Estos fármacos ofrecen una eficacia muy alta y duradera. Con guselkumab, se observan tasas de PASI 90 del 82.9% y PASI 100 del 63.4% a largo plazo (148 semanas) (75). Los metaanálisis en red confirman su superioridad sobre adalimumab para los resultados cutáneos (76, 77).
- **Seguridad:** En general, su perfil de seguridad es muy favorable. El riesgo de infecciones graves parece ser menor que con los inhibidores de TNF. La inhibición de la vía de la IL-17 se asocia específicamente con un aumento del riesgo de infecciones mucocutáneas por *Candida*. Sin embargo, estas infecciones suelen ser de leves a moderadas y se manejan fácilmente con antifúngicos tópicos u orales sin necesidad de suspender el tratamiento (70, 78, 79). Los inhibidores de la IL-23 tienen un perfil de seguridad particularmente "limpio", sin advertencias específicas de candidiasis y, a diferencia de los inhibidores de IL-17, no se asocian con la exacerbación de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (80, 81).
- **Conveniencia:** Las pautas de dosificación son muy convenientes. Tras una fase de inducción, las inyecciones subcutáneas de mantenimiento se administran mensualmente (secukinumab) o cada 8-12 semanas (inhibidores de IL-23), lo que mejora la adherencia y la calidad de vida (70, 75).
- **Costo:** Su costo es muy elevado, similar o superior al de los biológicos anti-TNF de referencia, lo que constituye su principal limitación (82, 83).

Moléculas Pequeñas Orales

Esta clase de fármacos ofrece la ventaja de la administración oral, una alternativa atractiva para pacientes con aversión a las inyecciones.

Apremilast (Inhibidor de la Fosfodiesterasa 4 - PDE4)

- **Eficacia:** Apremilast ofrece una eficacia moderada. Los metaanálisis muestran un odds ratio (OR) de aproximadamente 6.6 a 7.0 para alcanzar una respuesta PASI

75 en comparación con el placebo (84, 85). En términos absolutos, las tasas de PASI 75 a las 16 semanas rondan el 29-41% (86, 87). Su posicionamiento es para pacientes con enfermedad moderada que no son candidatos o no desean terapias biológicas, o como un paso intermedio después del fracaso de los FAMEc.

- **Seguridad:** Su perfil de seguridad es único y, en general, favorable, ya que no produce la inmunosupresión significativa de los biológicos o FAMEc. No requiere monitorización de laboratorio rutinaria (88). Los efectos adversos más comunes son de naturaleza gastrointestinal (diarrea, náuseas), que suelen aparecer al inicio del tratamiento y son mayoritariamente transitorios (89, 90). Una advertencia importante es el riesgo de empeoramiento o aparición de depresión y pensamientos suicidas, lo que requiere una cuidadosa selección y monitorización de los pacientes (89, 91, 92). También se asocia frecuentemente con pérdida de peso (89).
- **Conveniencia:** Su administración oral dos veces al día es una ventaja significativa para muchos pacientes (86).
- **Costo:** Su costo es intermedio, significativamente más bajo que los biológicos pero considerablemente más alto que los FAMEc genéricos (93, 94). Los análisis farmacoeconómicos sugieren que es una estrategia costo-efectiva cuando se utiliza *antes* de iniciar un tratamiento biológico, ya que puede retrasar o evitar la necesidad de estos fármacos más caros (88, 95). Sin embargo, no es costo-efectivo en comparación directa con los inhibidores de TNF (96).

Inhibidores de Janus Kinasa (JAK) (Tofacitinib, Upadacitinib)

- **Eficacia:** Estos fármacos orales han demostrado una alta eficacia y un rápido inicio de acción tanto en la piel como en las articulaciones, con resultados comparables a los de los agentes biológicos (97, 98).
- **Seguridad:** Este es el talón de Aquiles de la clase JAK y su principal factor limitante. Tras un gran ensayo de seguridad post-comercialización con tofacitinib en artritis reumatoide, la FDA emitió una **advertencia de caja negra** para toda la clase de fármacos. Esta advertencia alerta sobre un riesgo aumentado de **eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, como infarto de miocardio o ictus), malignidad (especialmente linfoma y cáncer de pulmón), trombosis (tromboembolismo venoso y arterial) y mortalidad por todas las causas** (99, 100, 101). Como resultado, su uso ha sido restringido a pacientes que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más inhibidores de

TNF (99).

- **Conveniencia:** Administración oral, una o dos veces al día.
- **Costo:** Elevado, en el mismo rango que los agentes biológicos.

El vasto y diverso arsenal terapéutico actual ha transformado el objetivo del tratamiento de la psoriasis de una simple "mejoría" a un "aclaramiento casi total o total" de la piel (PASI 90/100). Los inhibidores de IL-17 e IL-23 son los más capaces de alcanzar esta meta (70, 75, 77). Sin embargo, esta búsqueda de la máxima eficacia debe sopesarse cuidadosamente con los perfiles de seguridad y los costos. La terapia racional en la era moderna ya no sigue una escalera lineal, sino que requiere una evaluación multidimensional. La elección del fármaco se basa en una matriz de decisión que considera el fenotipo de la enfermedad, las comorbilidades del paciente (ej. Ell, riesgo cardiovascular), sus preferencias (oral vs. inyectable) y los recursos del sistema de salud. La toma de decisiones compartida entre el médico y el paciente es, por tanto, más crucial que nunca.

Clase	Fármaco Ejemplo	Eficacia (Tasa PASI 90/100)	Seguridad Clave	Convenienci a (Vía/Frecuen cia)	Nivel de Costo
Inhibidor de TNF	Adalimumab	Moderada-Alta (PASI 90 ~40-50%)	Caja Negra: Infecciones graves (TB), malignidad.	SC / cada 2 semanas	Alto (Biosimilares : Moderado)
Inhibidor de IL-17	Secukinumab	Muy Alta (PASI 90 ~70-80%)	Infecciones por <i>Candida</i> (mucocutáneas).	SC / mensual	Muy Alto
Inhibidor de IL-23	Guselkumab	Muy Alta (PASI 90 ~70-85%)	Perfil muy favorable, sin advertencias específicas de clase.	SC / cada 8 semanas	Muy Alto
Inhibidor de PDE4	Apremilast	Moderada (PASI 75 ~30-40%)	GI (náuseas/diarrea). Riesgo de depresión/su	Oral / 2 veces al día	Alto

			icidio.		
Inhibidor de JAK	Tofacitinib	Alta (similar a biológicos)	Caja Negra: MACE, malignidad, trombosis, mortalidad.	Oral / 1-2 veces al día	Muy Alto

Sección 4: Manejo Específico y Estratificado de la Artritis Psoriásica (APs)

El manejo de la artritis psoriásica (APs) es particularmente complejo debido a su notable heterogeneidad clínica. La enfermedad puede manifestarse en varios dominios, a menudo en combinación: artritis periférica (que puede ser oligoarticular, afectando a ≤ 4 articulaciones, o poliarticular, afectando a ≥ 5), enfermedad axial (espondilitis), entesitis (inflamación de las inserciones de tendones y ligamentos en el hueso) y dactilitis ("dedo en salchicha") (102, 103). Un principio fundamental de la terapia racional en APs es que el tratamiento debe ser dirigido al dominio o dominios predominantes y que causan mayor carga de enfermedad (103).

Síntesis de las Guías Terapéuticas EULAR 2023

Las recomendaciones de 2023 de la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) representan el consenso de expertos más reciente y proporcionan un marco claro para el tratamiento farmacológico de la APs (34, 35, 103). El algoritmo terapéutico se puede resumir en los siguientes pasos:

1. **Inicio del Tratamiento:** En pacientes con APs activa, se recomienda el inicio rápido de un FAME convencional (FAMEc). El **metotrexato (MTX)** es el fármaco de elección, especialmente si existe una afectación cutánea clínicamente relevante (34, 35). Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden usarse para el alivio sintomático a corto plazo, pero no como monoterapia para la enfermedad establecida (35). Los glucocorticoides orales no se recomiendan de forma rutinaria por su perfil de efectos adversos y el riesgo de provocar brotes de psoriasis al retirarlos (34).

2. **Escalada a Terapias Dirigidas:** Si no se alcanza el objetivo terapéutico —definido como remisión o, alternativamente, baja actividad de la enfermedad (*treat-to-target*)— con al menos un FAMEc, se debe iniciar una terapia dirigida. Esta puede ser un FAME biológico (FAMEb) o un FAME sintético dirigido (FAMEts, como los inhibidores de JAK) (34, 35).
3. **Selección del Primer Fármaco Dirigido Guiada por Fenotipo:** Este es el paso más crucial y donde la terapia racional se vuelve altamente personalizada. Las guías EULAR no recomiendan un biológico sobre otro de forma general, sino que estratifican la elección en función del fenotipo clínico del paciente:
 - **Con afectación cutánea relevante:** Si la psoriasis es extensa o impacta significativamente en la calidad de vida, se debe dar preferencia a los biológicos con mayor eficacia cutánea, es decir, los **inhibidores de IL-17A, IL-17A/F, IL-23 o IL-12/23** (34, 35, 103).
 - **Con enfermedad axial predominante:** Si la espondilitis es la manifestación dominante y no responde a AINEs, la elección se centra en los **inhibidores de IL-17A, inhibidores de TNF, inhibidores de IL-17A/F o inhibidores de JAK**. Notablemente, los inhibidores de IL-23 no se recomiendan para la enfermedad axial pura, basándose en resultados de ensayos en espondiloartritis axial (35, 103, 104).
 - **Con entesitis o dactilitis predominante:** La mayoría de los FAMEb y FAMEts han demostrado eficacia, por lo que la elección puede guiarse por otros factores como la afectación cutánea concomitante o las comorbilidades (103, 104).
 - **Con comorbilidades específicas (uveítis o enfermedad inflamatoria intestinal - EII):** La presencia de estas comorbilidades extrarticulares es un factor decisivo. Para pacientes con uveítis o EII, los **inhibidores de TNF monoclonales** (como adalimumab o infliximab) son la terapia de elección, ya que han demostrado eficacia en estas indicaciones (34, 35, 103). Los inhibidores de IL-17 están relativamente contraindicados en pacientes con EII activa, ya que pueden exacerbarla (103).
4. **Posicionamiento de los Inhibidores de JAK:** Debido a las preocupaciones de seguridad (riesgo cardiovascular, trombótico y de malignidad), las guías EULAR posicionan a los inhibidores de JAK principalmente **después del fracaso de al menos un FAMEb**. Su uso debe sopesar cuidadosamente los factores de riesgo individuales de cada paciente (34, 35).

Este enfoque estratificado pone de manifiesto un concepto clave en el manejo de la enfermedad psoriásica: el desacoplamiento terapéutico entre la piel y la articulación. Los fármacos no son universalmente eficaces en todos los dominios. El metotrexato,

pilar en la artritis, es subóptimo para la piel grave. Los inhibidores de IL-23, excelentes para la piel, no son la opción para la enfermedad axial. Los inhibidores de TNF son una buena opción "todoterreno", pero su eficacia cutánea es superada por los inhibidores de IL.

Esto significa que no existe un "fármaco perfecto" único. La práctica de la terapia racional en APs exige una jerarquización de los problemas del paciente. El clínico, en colaboración con el paciente, debe preguntarse: ¿qué manifestación está causando la mayor carga de enfermedad, discapacidad y pérdida de calidad de vida? La respuesta a esta pregunta guiará la elección del tratamiento. Por ejemplo, en un paciente con APs leve pero psoriasis devastadora, las guías apoyarían el uso de un inhibidor de IL-17 o IL-23 como primer biológico. Por el contrario, en un paciente con APs activa y enfermedad de Crohn, un inhibidor de TNF es la única opción racional. El manejo de la APs es, por tanto, el epítome de la medicina de precisión y la toma de decisiones compartida, donde las guías proporcionan un mapa, pero la ruta específica se traza en función del fenotipo clínico único del paciente.

Algoritmo Terapéutico para la Artritis Psoriásica (Basado en Guías EULAR 2023)

El siguiente diagrama de flujo visualiza el proceso de decisión terapéutica para la APs, integrando los principios de eficacia, seguridad y estratificación por fenotipo.

Sección 5: Síntesis Final y Juicio de Costo-Efectividad

La farmacoterapia de la psoriasis y la artritis psoriásica ha experimentado una evolución sin precedentes, ofreciendo a los pacientes la posibilidad real de un control casi completo de la enfermedad. Sin embargo, esta innovación ha venido acompañada de un aumento exponencial en los costos, haciendo que la aplicación de los principios de la terapéutica racional sea más crítica que nunca. La síntesis de la evidencia presentada en este informe permite concluir que no existe un "mejor tratamiento" único, sino una "mejor estrategia" adaptada a las necesidades clínicas de un paciente individual y a las realidades económicas de un sistema de salud.

determinado.

La Naturaleza Dinámica de la Costo-Efectividad

Es crucial abordar las limitaciones inherentes a los análisis farmacoeconómicos. Una revisión sistemática de la literatura revela una notable heterogeneidad en los estudios de costo-efectividad para la psoriasis (7, 105). Los resultados pueden variar drásticamente dependiendo de la perspectiva del análisis (pagador vs. sociedad), el horizonte temporal (corto vs. largo plazo), los supuestos del modelo (ej. tasas de abandono, costos de eventos adversos) y el umbral de disposición a pagar por un año de vida ajustado por calidad (AVAC o QALY) (105).

Además, un factor de confusión significativo es el sesgo de financiación. Una gran proporción de estos estudios está patrocinada por la industria farmacéutica, y sus conclusiones a menudo favorecen al producto del patrocinador, lo que puede llevar a resultados contradictorios entre diferentes análisis (7, 8). Esto no invalida los estudios, pero exige una interpretación crítica.

Por lo tanto, la costo-efectividad no debe ser vista como un número estático, sino como un concepto dinámico y contextual. Los factores clave que impulsan la costo-efectividad de una terapia son:

1. **El precio del medicamento:** Este es el factor más influyente. La entrada de biosimilares, por ejemplo, ha alterado radicalmente la costo-efectividad de los inhibidores de TNF, haciéndolos mucho más competitivos (43, 69).
2. **La magnitud de la eficacia:** Un fármaco que logra una respuesta PASI 90 o 100 en un alto porcentaje de pacientes puede ser más costo-efectivo que uno más barato con una eficacia menor, si esto se traduce en una menor necesidad de visitas médicas, hospitalizaciones y tratamientos de rescate, y una mayor productividad laboral (105).
3. **La evitación de costos indirectos:** El control eficaz de la enfermedad puede reducir significativamente los costos indirectos asociados a la pérdida de productividad (absentismo y presentismo), un factor a menudo subestimado en los análisis desde la perspectiva del pagador (3).

Jerarquía de Valor Terapéutico en la Enfermedad Psoriásica

Integrando los cuatro pilares de la terapia racional —eficacia, seguridad, conveniencia y costo— se puede proponer una jerarquía de valor terapéutico que sirva como guía para la toma de decisiones clínicas.

- **Nivel 1 (Alto Valor, Bajo Costo - Terapias Fundamentales):**
 - **Terapias tópicas (corticosteroides, análogos de la vitamina D), fototerapia y metotrexato.** Estas intervenciones forman la base del tratamiento racional. Son eficaces para un amplio espectro de pacientes (desde leves hasta moderados-graves), tienen perfiles de seguridad bien conocidos y manejables, y son altamente costo-efectivas. Deben ser la primera opción en la mayoría de los escenarios clínicos.
- **Nivel 2 (Valor Intermedio/Selectivo - Terapias de Nicho):**
 - **Ciclosporina, acitretina y apremilast.** Estos fármacos tienen un lugar definido en el algoritmo terapéutico, pero no como primera línea sistémica general. La ciclosporina es para rescates rápidos y graves; la acitretina para fenotipos específicos (pustular/palmoplantar); y el apremilast como opción oral para pacientes que no son candidatos o no desean biológicos y para quienes el perfil de seguridad sin necesidad de monitorización es una prioridad. Su costo-efectividad es aceptable solo dentro de estos nichos bien definidos.
- **Nivel 3 (Alto Valor, Alto Costo - Estándar de Oro para Enfermedad Refractaria):**
 - **Agentes biológicos (inhibidores de TNF, IL-17, IL-23).** Representan el estándar de oro para pacientes con enfermedad moderada a grave que no han respondido o son intolerantes a las terapias de Nivel 1. Ofrecen las tasas más altas de eficacia y mejoran significativamente la calidad de vida. La llegada de **biosimilares de anti-TNF** está desplazando a esta clase hacia un mayor valor (menor costo-efectividad incremental). La elección entre las diferentes clases de biológicos debe ser estratificada según el fenotipo clínico (piel, articulaciones, comorbilidades) como se detalla en la Sección 4.
- **Nivel 4 (Valor Restringido - Uso Limitado por Seguridad):**
 - **Inhibidores de JAK.** A pesar de su alta eficacia y conveniencia oral, su perfil de seguridad (advertencia de caja negra de la FDA) los relega a una línea de tratamiento posterior, para pacientes que han fracasado a otras terapias dirigidas y tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio individual.

Conclusiones y Recomendaciones Finales

La gestión de la psoriasis y la artritis psoriásica en la era moderna exige un enfoque que integre la evidencia científica más reciente con los principios fundamentales de la farmacoterapia racional. Las siguientes recomendaciones encapsulan una estrategia para optimizar los resultados del paciente y la sostenibilidad del sistema de salud:

1. **Diagnóstico Preciso y Evaluación Integral:** Es fundamental un diagnóstico correcto que incluya la evaluación de la gravedad de la enfermedad (ej. PASI, BSA), los dominios afectados en caso de APs, y el cribado activo de comorbilidades asociadas.
2. **Toma de Decisiones Compartida:** El plan de tratamiento debe ser el resultado de un diálogo entre el clínico y el paciente, considerando los objetivos terapéuticos, las preferencias del paciente (ej. vía de administración), el estilo de vida y la comprensión de los perfiles de riesgo-beneficio de cada opción.
3. **Implementar un Enfoque Escalonado (Step-Up):** La estrategia terapéutica debe comenzar, siempre que sea clínicamente apropiado, con las opciones de mayor valor y menor costo (Nivel 1). La escalada a terapias más costosas debe justificarse por una respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación a las terapias anteriores.
4. **Uso Juicioso y Estratificado de las Terapias Dirigidas:** Las terapias de alto costo (Nivel 3) deben reservarse para pacientes con enfermedad moderada a grave que cumplan los criterios de fracaso terapéutico. La selección del agente específico debe basarse en el fenotipo clínico del paciente, priorizando el dominio que genera mayor carga de enfermedad y considerando las comorbilidades.
5. **Adopción Estratégica de Biosimilares:** Los sistemas de salud y los prescriptores deben adoptar activamente el uso de biosimilares. Estos fármacos ofrecen una oportunidad sin precedentes para mejorar el acceso a terapias de alta eficacia y liberar recursos para la innovación y la atención de más pacientes.
6. **Monitorización Continua y Tratamiento Dirigido a un Objetivo (Treat-to-Target):** Una vez iniciado un tratamiento, es crucial monitorizar regularmente su eficacia y seguridad. El objetivo debe ser alcanzar la remisión o una baja actividad de la enfermedad. Si no se logra el objetivo en un plazo razonable, la terapia debe ajustarse o cambiarse para prevenir el daño estructural (en APs) y la pérdida de calidad de vida.

En definitiva, la prescripción racional en la enfermedad psoriásica no consiste en encontrar una única "bala de plata", sino en dominar el arte y la ciencia de navegar

por un complejo arsenal terapéutico, eligiendo la herramienta adecuada, para el paciente adecuado, en el momento adecuado y a un costo justificable.

Referencias

1. National Psoriasis Foundation. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. [Internet]. 2024 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.psoriasis.org/guidelines-treating-your-psoriasis-patients/>
2. Ho W, Soung J. Exploring the Role of GLP-1 Agonists in Psoriasis Treatment. American Academy of Dermatology; 2025.
3. Cortesi PA, et al. Economic implications of psoriatic arthritis: a systematic review. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(4 Suppl 78):S63-70.
4. Organización Mundial de la Salud. Uso racional de los medicamentos: progresos realizados en la aplicación de la estrategia farmacéutica de la OMS. [Internet]. Ginebra: OMS; 2006 [citado 29 jun 2025]. Reporte EB118/6. Disponible en: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/eb118/b118_6-sp.pdf
5. Organización Mundial de la Salud. Guía de la buena prescripción. [Internet]. Ginebra: OMS; 1998 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/Guia-de-la-buena-prescripcion-OMS.pdf>
6. García Milian AJ, Alonso Carbonell L, López Puig P, Yera Alós I, Ruiz Salvador AK, Blanco Hernández N. El método Dader en el seguimiento farmacoterapéutico y su impacto en la calidad de vida de los pacientes. Rev Cubana Farm. 2013;47(1):109-17.
7. Hendrix N, Ollendorf DA, Chapman R, Tice JA, Pearson SD, Choi J, et al. The comparative clinical effectiveness and value of targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. J Manag Care Spec Pharm. 2021;27(10):1446-52.
8. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;1(1):CD011535.
9. Organización Mundial de la Salud. WHO Model Lists of Essential Medicines 23rd list (2023). [Internet]. Ginebra: OMS; 2023 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.iccp-portal.org/resources/who-model-lists-essential-medicines-23rd-list-2023>
10. Organización Mundial de la Salud. The selection and use of essential medicines 2019: report of the WHO Expert Committee. [Internet]. Ginebra: OMS; 2019

- [citado 29 jun 2025]. WHO Technical Report Series, No. 1021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241210346>
11. Organización Panamericana de la Salud. Uso racional de medicamentos y otras tecnologías sanitarias. [Internet]. Washington, D.C.: PAHO/WHO; [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/uso-racional-medicamentos-otras-tecnologias-sanitarias>
 12. Eurofarma. Uso racional de medicamentos (URM): ¿en qué consiste? [Internet]. 2022 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.eurofarma.cl/articulos/uso-racional-de-medicamentos-urm-en-que-consiste>
 13. World Health Organization. Executive summary: the selection and use of essential medicines 2023. [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [citado 29 jun 2025]. Report of the 24th WHO Expert Committee. Disponible en: <https://list.essentialmeds.org/recommendations/1453/print?format=pdf>
 14. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of evidence for the declaration of psoriasis as a serious noncommunicable disease. *Rheumatol Ther*. 2017;4(1):77-96.
 15. National Psoriasis Foundation. Psoriasis Guidelines. [Internet]. 2024 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.psoriasis.org/psoriasis-guidelines/>
 16. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029-72.
 17. Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, Kroshinsky D, Paller AS, Armstrong AW, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):161-201.
 18. Paul C, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate foam for the treatment of psoriasis vulgaris: a pooled analysis of two phase III trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(4):681-7.
 19. Sobell JM, Foley P, Toth D, Mrowietz U, Girolomoni G, Ball S, et al. The effect of topical corticosteroid use on the development of skin atrophy in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1344-51.
 20. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(1):1-15.
 21. Kragballe K. Calcipotriol: a new topical antipsoriatic. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(4):645-8.
 22. Nagpal S, Lu J, Boehm MF. Vitamin D analogs: mechanism of action and therapeutic applications. *Curr Med Chem*. 2001;8(13):1661-79.
 23. World Health Organization. Proposal for the inclusion of calcipotriol in the WHO

- Model List of Essential Medicines. [Internet]. Geneva: WHO; 2019 [citado 29 jun 2025]. Disponible en:
<https://list.essentialmeds.org/recommendations/1225/print?format=pdf>
24. Medsafe New Zealand. Daivonex® Ointment Data Sheet. [Internet]. 2017 [citado 29 jun 2025]. Disponible en:
<https://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/d/Daivonexoint.pdf>
25. Mayo Clinic. Calcipotriene (Topical Route). [Internet]. 2024 [citado 29 jun 2025]. Disponible en:
<https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/calcipotriene-topical-route/description/drg-20067223>
26. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(1):114-35.
27. Staidle JP, Dabade TS, Feldman SR. A pharmacoeconomic analysis of severe psoriasis therapy: a review of treatment choices and cost efficiency. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11(5):575-84.
28. Carretero G, Puig L, Dehesa L, Carrascosa JM, Ribera M, Sanchez-Carazo JL, et al. Cost-effectiveness analysis comparing methotrexate with PUVA therapy for moderate-severe psoriasis in the sanitary area of Badajoz. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98(1):32-41.
29. Dogra S, Mahajan R. Methotrexate in moderate to severe psoriasis: a review of the literature and expert recommendations. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015;81(6):569-79.
30. Saporito L, Menter A. Methotrexate in psoriasis: a brief review of the literature. *J Drugs Dermatol*. 2004;3(4):379-85.
31. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, Niesmann J, Wilsmann-Theis D, Augustin M, et al. Safety and efficacy of methotrexate in psoriasis: a meta-analysis of published trials. *PLoS One*. 2016;11(5):e0153740.
32. Saurat JH, Langley RG, Reich K, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, et al. Relationship between methotrexate and liver fibrosis in patients with psoriasis: a meta-analysis of the evidence. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(2):388-95.
33. Khan HI, Riaz H, Riaz IB, Zeeshan M, Al-Adwan S, Riaz T, et al. Efficacy of methotrexate in the treatment of plaque psoriasis in a local population. *J Pak Assoc Dermatol*. 2021;31(3):402-7.
34. Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, Aletaha D, Baraliakos X, Bertheussen H, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(6):706-19.
35. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the

management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18.

36. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med*. 1999;340(4):253-9.
37. U.S. Food and Drug Administration. Methotrexate Tablets Label. [Internet]. 2020 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/040054s015,s016,s017.pdf
38. National Center for Biotechnology Information. Methotrexate. [Internet]. Bethesda (MD): StatPearls Publishing; 2024 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556114/>
39. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(5):824-37.
40. National Health Service. How and when to take methotrexate. [Internet]. 2023 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.nhs.uk/medicines/methotrexate/how-and-when-to-take-methotrexate/>
41. Healthline. Methotrexate for Psoriasis: Treatment, Dosage, and Side Effects. [Internet]. 2018 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/psoriasis/methotrexate>
42. Carretero G, Puig L, Dehesa L, Carrascosa JM, Ribera M, Sanchez-Carazo JL, et al. Methotrexate: new therapeutic approaches. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(6):583-7.
43. Megna M, Camela E, Battista T, et al. Cost per responder of adalimumab biosimilars versus methotrexate in patients with psoriasis: a real-life experience. *J Dermatolog Treat*. 2023;34(1):2219717.
44. Spuls PI, Rozenblit M, Lebwohl M. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2 Suppl):S27-48.
45. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):274-303.
46. U.S. Food and Drug Administration. Cyclosporine Capsules Label. [Internet]. 2021 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/050725s034,050726

[s031,050758s033,050759s030lbl.pdf](#)

47. MedlinePlus. Cyclosporine. [Internet]. 2021 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a601207.html>
48. DermNet NZ. Ciclosporin. [Internet]. 2023 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://dermnetnz.org/topics/ciclosporin>
49. Mayo Clinic. Cyclosporine (Oral Route). [Internet]. 2024 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/cyclosporine-oral-route/description/drg-20075815>
50. Walsh M. How much is cyclosporine without insurance? [Internet]. SingleCare; 2024 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.singlecare.com/blog/cyclosporine-without-insurance/>
51. Healthline. How Much Does Cyclosporine Cost? [Internet]. 2023 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/drugs/cyclosporine-cost>
52. Lebwohl M, Menter A. The treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. J Am Acad Dermatol. 2004;50(3):467-80.
53. Chiricozzi A, et al. Optimizing acitretin use in patients with plaque psoriasis. Dermatol Ther. 2016;29(6):448-53.
54. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2009;61(3):451-85.
55. National Psoriasis Foundation. Soriatane (acitretin). [Internet]. 2024 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.psoriasis.org/soriatane-acitretin/>
56. RxList. Acitretin. [Internet]. 2024 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.rxlist.com/acitretin/generic-drug.htm>
57. Cleveland Clinic. Acitretin Capsules. [Internet]. 2023 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://my.clevelandclinic.org/health/drugs/18305-acitretin-capsules>
58. MedicineNet. Side Effects of Soriatane (acitretin). [Internet]. 2024 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: https://www.medicinenet.com/side_effects_of_soriatane_acitretin/side-effects.htm
59. GoodRx. Acitretin. [Internet]. 2024 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.goodrx.com/acitretin/what-is>
60. Skin Therapy Letter. Acitretin. [Internet]. 2004 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.skintherapyletter.com/drug-profiles/efficacy-compliance-cost/>
61. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Nast A, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab

- vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008;158(3):558-66.
62. Augustin M, et al. Adalimumab for the treatment of psoriasis: a systematic review of the evidence. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7(1):47-54.
63. Gladman DD, et al. Adalimumab for psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(5):1111-21.
64. U.S. Food and Drug Administration. Adalimumab Injection Label. [Internet]. 2023 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125057s423lbl.pdf
65. U.S. Food and Drug Administration. Humira (adalimumab) Label. [Internet]. 2018 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125057s410lbl.pdf
66. HumiraPro. Global Safety. [Internet]. AbbVie; 2024 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.humirapro.com/global-safety>
67. National Institute for Health and Care Excellence. Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis. [Internet]. London: NICE; 2008 [citado 29 jun 2025]. Technology appraisal guidance. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta146>
68. Center for Biosimilars. Cost Savings and Efficacy of Biosimilars in Psoriasis Treatment for Veterans. [Internet]. 2024 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.centerforbiosimilars.com/view/cost-savings-and-efficacy-of-biosimilars-in-psoriasis-treatment-for-veterans>
69. Feldman SR, et al. Budget Impact of Biosimilar Adalimumab in a US Commercial Population. *J Manag Care Spec Pharm*. 2023;29(11):1234-44.
70. Gkalpakiotis S, et al. Secukinumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a real-life, multicenter, retrospective study. *An Bras Dermatol*. 2022;97(4):438-44.
71. Zhang L, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe psoriasis. *AIP Advances*. 2025;15(1):015021.
72. Blauvelt A, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):415-25.
73. McInnes IB, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386(9999):1137-46.
74. Mease PJ, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):890-7.
75. Galluzzo M, et al. Effectiveness and safety of guselkumab in patients with

- moderate-to-severe plaque psoriasis: a 148-week real-life study. *Expert Opin Biol Ther.* 2023;23(5):471-8.
76. Reich K, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10201):831-9.
77. Armstrong AW, et al. Guselkumab versus adalimumab for patients with moderate to severe psoriasis (VOYAGE 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):426-37.
78. Genovese MC, et al. Safety and efficacy of secukinumab in patients with psoriatic arthritis: 3-year (end-of-study) results from the phase 3 FUTURE 1 trial. *RMD Open.* 2018;4(2):e000723.
79. Deodhar A, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):111.
80. Janssen Biotech, Inc. TREMFYA® (guselkumab) Prescribing Information. [Internet]. Horsham, PA: Janssen Biotech, Inc.; 2024 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.tremfyahcp.com/>
81. Di Lernia V, et al. Long-term safety of guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis with infectious and oncological comorbidities: a real-world experience. *Clin Exp Dermatol.* 2024;llaf172.
82. Armstrong AW, et al. Cost-effectiveness of guselkumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in the United States. *J Med Econ.* 2019;22(4):351-9.
83. Purmonen T, et al. Cost-effectiveness analysis of secukinumab versus other biologics and apremilast in the treatment of active Psoriatic arthritis: A Finnish perspective. *Cost Eff Resour Alloc.* 2018;16:56.
84. Liu Y, Li Y, Wang Y, Wang Y, Wang Y, Zhang J. Efficacy of apremilast for psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Postepy Dermatol Alergol.* 2022;39(6):1059-67.
85. Papp K, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis). *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(1):37-49.
86. Celgene Corporation. Otezla® (apremilast) Prescribing Information. [Internet]. Summit, NJ: Celgene Corporation; 2024 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.otezlapro.com/>
87. Papp K, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9843):738-46.

88. Celgene Corporation. Otezla® Safety Information. [Internet]. 2024 [citado 29 jun 2025]. Disponible en:
<https://www.otezlapro.com/plaque-psoriasis/safety/moderate-to-severe/>
89. Celgene Corporation. Otezla® Disease Awareness. [Internet]. 2024 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.otezla.com/plaque-psoriasis/safety>
90. Drugs.com. Apremilast and sfx-depression. [Internet]. 2024 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.drugs.com/comments/apremilast/sfx-depression.html>
91. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Apremilast (Otezla ▼): risk of suicidal thoughts and behaviour. [Internet]. London: MHRA; 2017 [citado 29 jun 2025]. Disponible en:
<https://www.gov.uk/drug-safety-update/apremilast-otezla-risk-of-suicidal-thoughts-and-behaviour>
92. Skin.Dermsquared.com. Brodalumab and Apremilast in Psoriasis Patients with Depression. [Internet]. 2020 [citado 29 jun 2025]. Disponible en:
<https://skin.dermsquared.com/skin/article/view/412>
93. Celgene Corporation. Otezla® (apremilast) Cost Information. [Internet]. 2024 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.otezla.com/cost-and-support>
94. Feldman SR, et al. Treatment patterns, adherence, and costs among patients with psoriasis initiating apremilast, a TNFi, or an ILi. J Manag Care Spec Pharm. 2021;27(10):1437-45.
95. Bewley A, et al. Cost-effectiveness of apremilast in moderate to severe psoriasis in the United Kingdom. Cogent Medicine. 2018;5(1):1495593.
96. RheumNow. NICE Judges Apremilast Less Cost Effective than TNF Inhibitors. [Internet]. 2016 [citado 29 jun 2025]. Disponible en:
<https://rheumnow.com/content/nice-judges-apremilast-less-cost-effective-tnf-inhibitors>
97. McInnes IB, et al. Tofacitinib for the treatment of psoriatic arthritis: a phase III, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2017;390(10093):457-68.
98. Mease PJ, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2021;397(10290):2153-64.
99. U.S. Food and Drug Administration. FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. [Internet]. 2021 [citado 29 jun 2025]. Disponible en:
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>
100. U.S. Pharmacist. JAK Inhibitor-Related Cardiovascular Events and Venous Thromboembolism in RA. [Internet]. 2023 [citado 29 jun 2025]. Disponible en:
<https://www.uspharmacist.com/article/jak-inhibitor-related-cardiovascular-events>

-and-venous-thromboembolism-in-ra

101. Janak JC, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A US Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(9):1461-70.
102. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). GRAPPA Website. [Internet]. 2024 [citado 29 jun 2025]. Disponible en: <https://www.grappanetwork.org/>
103. Coates LC, et al. GRAPPA 2021 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2022;49(3):327-35.
104. Mease PJ, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who are naive to biologic therapy or have been previously treated with TNF α inhibitors: results from the phase 3, double-blind, placebo-controlled DISCOVER-1 and DISCOVER-2 studies. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):71-80.
105. Zhang W, et al. Systematic Review of Cost-Effectiveness Analyses of Treatments for Psoriasis. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(10):1015-28.