



**GUÍAS DE CENTROAMÉRICA Y
REPÚBLICA DOMINICANA PARA EL
MANEJO DE LA PSORIASIS.
CONSENSO**

COLABORADORES

Martha Miniño,

Instituto Dermatológico Dominicano y Cirugía de Piel "Dr. Huberto Bogaert Díaz",
República Dominicana

Osvaldo Samudio Naar,

Complejo Hospitalario
Dr. Arnulfo Arias Madrid,
Caja de Seguro Social, Panamá

Dra. Lorena Bay de García

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
(IGSS)

Carmen Yris Taveras Tejada

Dermatóloga,
Hospital Regional Universitario Jose María
Cabral y Báez.
Santiago, República Dominicana

Lilia Barahona Torres

Instituto Hondureño de Seguridad Social,
Tegucigalpa, Honduras

Deyla Rodríguez de V.

Dermatóloga,
Caja del Seguro Social, David,
Chiriquí, Panamá

Benjamín Hidalgo-Matlock

Asistente de Dermatología,
Servicio de Dermatología y Alergología,
Hospital México, Universidad de Costa Rica,
Universidad Latina de Costa Rica

Carlos Bravo Rojas

Dermatólogo,
Dermatología Integral de Costa
Rica

Ligia Ramos

Dermatóloga,
Instituto Hondureño de Seguridad Social,
Tegucigalpa, Honduras, C.A.

Ángel Cruz Banegas

Dermatólogo,
Instituto Hondureño de Seguridad Social,
Tegucigalpa, Honduras.C.A.

Declaratoria de conflicto de intereses

La compañía Farmacéutica Pfizer brindó patrocinio para realizar las reuniones del grupo colaborador. En ningún momento interfirió con el contenido del documento ni los participantes recibieron pago alguno por la realización del mismo.

GUÍAS DE CENTROAMÉRICA Y REPÚBLICA DOMINICANA PARA EL MANEJO DE LA PSORIASIS. CONSENSO

ANTECEDENTES

La psoriasis es una enfermedad sistémica autoinmune que afecta a pacientes, masculinos y femeninos, de todas las edades, con prevalencias que varían según los países, las regiones y la raza. Desde finales de los 90, con el advenimiento de la terapia biológica, se han publicado diversas guías para el manejo de esta patología, en particular en Europa,^(1, 2, 3, 4, 5, 6) Canadá⁽⁷⁾ y Estados Unidos.^(8, 9, 10, 11, 12, 13)

Las primeras guías latinoamericanas fueron elaboradas en Argentina, en el año 2004, y se revisaron en 2010.⁽¹⁴⁾ A esta publicación le siguen otras: el Consenso Mexicano para el Manejo de Terapia Biológica en Psoriasis, en 2004,⁽¹⁵⁾ el Consenso Brasileiro de Psoríase e Guias de Tratamento, en 2006,⁽¹⁶⁾ las Guías de Manejo de Psoriasis: Consenso Colombiano, en el 2008,⁽¹⁷⁾ y el Consenso Latinoamericano: Guías de Manejo de Psoriasis, en 2009.⁽¹⁸⁾

JUSTIFICACIÓN

En Centroamérica y República Dominicana no se han creado guías o normas de tratamiento. Una economía tercermundista, razas con abundante mestizaje o puras aborígenes, o bien, la presencia de ambas con todos los fototipos y muchas etnias, son características del área que no permiten el mismo abordaje aplicado en otros países que poseen economías ricas y sostenibles y sistemas de salud con suficientes recursos.

Por la razón anterior, dermatólogos de Costa Rica, Guatemala, Honduras, Panamá y República Dominicana se han reunido con el fin de delinear pautas y formular recomendaciones para el manejo de la psoriasis en sus respectivos países.

OBJETIVO GENERAL

- Elaborar guías orientadas al uso de los diferentes recursos disponibles para el tratamiento de la psoriasis en Centroamérica y República Dominicana.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Colaborar con los dermatólogos mediante una orientación organizada del abordaje del paciente con psoriasis.
- Promover una mejor atención y mejorar la calidad de vida de los pacientes con psoriasis.
- Poner al servicio de las diferentes instituciones de salud guías que sirvan de respaldo para la incorporación de medicamentos básicos en el tratamiento de la psoriasis.
- Implementar guías de acuerdo con la disponibilidad de recursos según regiones.
- Divulgar las guías en las diferentes sociedades y asociaciones dermatológicas nacionales e internacionales y obtener el aval de estas.
- Difundir las guías entre los médicos dermatólogos de Centroamérica y República Dominicana.

METODOLOGÍA

- Revisión de las diferentes guías clínicas publicadas y aceptadas, con énfasis en las diversas guías latinoamericanas.
- Revisión de publicaciones y estudios con alto nivel de evidencia y de recomendación en el tratamiento de la psoriasis.
- Revisión de los diferentes tratados y temas por parte de expertos en el manejo de la psoriasis.

RESUMEN DEL PANORAMA DE LA PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad sistémica, de carácter autoinmune, predisposición genética y gran polimorfismo clínico. Afecta la piel y sus anexos, así como las articulaciones, de forma y severidad diversas, y puede llevar a discapacidad. Es, además, una enfermedad inflamatoria, crónica, recurrente e impredecible, que puede asociarse a otras enfermedades inflamatorias y comorbilidades.⁽¹⁹⁾

La psoriasis se considera una enfermedad discapacitante, ya que tanto la afección cutánea como la articular impiden el desarrollo de una vida social y laboral normales, y muchas veces confinan al individuo al aislamiento y la depresión, así como a deseos de muerte (en un 9.7%) y a intentos suicidas (en un 5.5%).⁽²⁰⁾ Conlleva, adicionalmente, altos costos en su tratamiento, lo que se traduce en un problema de salud pública.

Diversos factores, tanto exógenos como endógenos, son capaces de desencadenar la enfermedad, con severidad y expresión clínica, dependientes de factores genéticos.

En Estados Unidos, la psoriasis tiene una prevalencia de 2% de la población general,⁽²¹⁾ en la región sur de Latinoamérica se calcula en 1%, mientras que en la raza negra la prevalencia es baja.⁽¹⁷⁾

Genética

Se han identificado y caracterizado hasta el momento 10 genes de susceptibilidad para la psoriasis y uno para la artritis psoriásica, con el mayor determinante localizado en el cromosoma 6p21.3.^(22, 23, 24)

Tiene incidencia familiar de hasta un 36%, que aumenta hasta 70% en gemelos monócigotos. Se han identificado los antígenos de histocompatibilidad HLA-Cw6 en pacientes con psoriasis antes de los 40 años y antígenos HLA-B13 y HLA-B17 como factores de riesgo. También se ha determinado una asociación entre la psoriasis y 7 loci genéticos, HLA-C, IL12B, IL23R, IL23A, IL4/IL13, TNFAIP3 y TNIP1.⁽²⁵⁾

La psoriasis se ha clasificado en dos tipos, de acuerdo con el tiempo de presentación y las características clínicas y genéticas.

Tabla 1. Genes asociados a la psoriasis

PSORS 1	6p21.3
PSORS 2	17q24-q25
PSORS 3	4q34
PSORS 4	1q21
PSORS 5	3q21
PSORS 6	19p13
PSORS 7	1p35-p34
PSORS 8	16q12-q13
PSORS 9	4q31-q34
PSORS 10	18p11.23
PSORAS1	16q12

Fuente: Duffin KC et al,⁽²²⁾ Valdimarsson H.⁽²³⁾

Psoriasis tipo I: Ocurre antes de los 40 años, presenta alta asociación con HLA-Cw6, mayor diseminación y gravedad, y la afección articular es menos frecuente.

Psoriasis tipo II: Ocurre después de los 40 años, no presenta historia familiar ni expresión de HLA-Cw6, y hay mayor frecuencia de artritis.⁽²¹⁾

Tabla 2. Moléculas involucradas en la patogenia de la psoriasis

Quimioquinas	Citoquinas	Factores de Crecimiento
TARC (CCL17)	IL-1	TGF-
MIG (CXCL9)	IL-6	IGF-1
IP10 (CXCL10)	IL-8	KGF
MDC (CCL22)	IL-12	GM-CSF
RANTES (CCL5)	IL-15	EGF
CXCR2	IL-17	VEGF
CXCR3	IL-18	NGF
CCR4	IL-20	Anfirregulina
CCR6	IL-22	
CCR10	IL-23	
CCL27	TNF-	
MIP3	IFN-γ	
MIP3		

Fuente: Gaspari A,⁽²⁶⁾ Mehlis S et al.⁽²⁷⁾

Fisiopatología

La psoriasis vulgar es una enfermedad inflamatoria crónica que involucra interacción entre la inmunidad innata, con participación de los queratinocitos, macrófagos, células dendríticas y células T/NK, y la inmunidad adaptativa, con células Th1, Th17, Treg y Th22, asociada a una disregulación en la producción de citoquinas como el interferón-γ

(IFN- γ), factor de necrosis tumoral (TNF- α), IL-17, IL-22 y otras citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento que median la hiperplasia epidérmica, acumulación de neutrófilos y proliferación vascular. (28, 29, 30) En las placas de psoriasis ocurre una activación persistente del sistema inmune, que lleva a una evolución crónica de estas.

Tipos clínicos de psoriasis

Tabla 3. Tipos clínicos	
Placas	Articular
Gotas o <i>Guttata</i>	Otras
Flexural o inversa	Piel cabelluda
Eritrodérmica	Sebopsoriasis
Pustulosa localizada	Palmoplantar
Pustulosa generalizada	Area del pañal
Ungueal	

De acuerdo con la morfología de las lesiones, se ha clasificado en 8 tipos clínicos básicos. La psoriasis pustulosa generalizada y la acrodermatitis continua parecen representar condiciones clínicas diferentes con genotipos propios. (29) Formas clínicas descritas como arcuata, girata, discoide, rupiacia, etc., se incluyen dentro de la forma en placa. Existen otras formas que, por sus características clínicas y terapéuticas, podrían incluirse en el futuro como tipos clínicos particulares.

EVALUACIÓN GENERAL

Historia clínica

Se aplicará un interrogatorio dirigido, haciendo énfasis en la edad de inicio, evolución, los síntomas asociados, factores agravantes o desencadenantes, las comorbilidades, terapias previas y respuesta a las mismas, otras medicaciones utilizadas, repercusión de la enfermedad en actividades sociales, laborales y calidad de vida, y la capacidad del paciente para la adquisición de los medicamentos. (Tabla 4)

Examen físico

Se precisa determinar el tipo de psoriasis y la extensión de las lesiones; asimismo, hay que evaluar la piel y los anexos cutáneos. Debe realizarse un examen físico general en busca de comorbilidades y dermatosis asociadas que puedan afectar la evolución y la respuesta al tratamiento. (Tabla 5)

Índices de severidad

Se utilizan para valorar la extensión y severidad de la enfermedad, así como el impacto de esta en la calidad de vida del paciente. Ayudan, además, a evaluar la respuesta al tratamiento y a decidir si se continúa o se cambia la terapia.

SC (Superficie corporal)

Cuantifica en porcientos la superficie corporal afectada de manera muy similar a la empleada en los quemados. (Anexo II)

Tabla 4. Historia Clínica		
Edad	Antecedentes personales no patológicos	Vacunaciones
Sexo	Antecedentes personales patológicos	Terapias previas para la psoriasis y su respuesta
Raza o fototipo	Antecedentes heredo-familiares	Perfil psicológico
Etnia	Comorbilidades	Datos socioeconómicos
Ocupación	Alergias	Seguridad social o privada
Religión	Consumo de alcohol, tabaco, drogas ilícitas	

Tabla 5. Examen Físico			
Tipo de psoriasis	Afección de las uñas	Índice de masa corporal	Dermatosis asociadas
Área comprometida	Sintomatología	Discapacidad	Otras lesiones
Superficie corporal afectada	Signos vitales	Compromiso articular	
Afección de la piel cabelluda	Peso y talla	Comorbilidades	

PASI (Índice de Severidad y Área de la Psoriasis)

Valora las características de las placas, dando puntuaciones al grosor, al eritema y la descamación, junto con la extensión de las mismas, valoradas en porcentajes, según diferentes regiones corporales. (Anexo III)

PGA (Evaluación global del investigador)

Permite determinar rápidamente la respuesta del paciente a la terapia. (Anexo IV)

NAPSI (Índice de Severidad de la Psoriasis Ungueal)

Variante del PASI; divide la uña en cuatro cuadrantes y clasifica las lesiones, según afecte la matriz, el lecho o el hiponiquio. (Anexo V)

DLQI (Índice Dermatológico de la Calidad de Vida)

Es uno de los índices más importantes, ya que valora cómo la psoriasis afecta la calidad de vida del paciente. Es un cuestionario de 10 preguntas que el médico puede aplicar rápidamente en cada visita. (Anexo VI)

No existe hasta el momento un método de evaluación ideal; no obstante, el PASI tiene una valoración más detallada y sigue siendo la escala de elección en los estudios clínicos y el PGA es más simple y útil en la práctica diaria.⁽³¹⁾

Severidad de la psoriasis según índices

La mayoría de los casos son leves, pero cerca de un 10% pueden ser formas moderadas a severas. Los diferentes índices permitirán determinar la respuesta a los tratamientos y tomar decisión sobre la modificación de los mismos, así como evaluar el impacto de la enfermedad en la vida del paciente.^(19, 32)

Psoriasis leve

SC ≤ 10 y PASI ≤ 10 y DLQI ≤ 10

Se recomienda el tratamiento con agentes tópicos. Sin embargo, si el PASI y la SC indican enfermedad leve, pero el DLQI es mayor a 10, se considerará como psoriasis moderada a severa y podrá utilizarse la terapia sistémica.

En caso de SC y PASI correspondientes a psoriasis leve, con manifestaciones que no responden adecuadamente a la terapia tópica, con respuesta insuficiente o insatisfactoria, y que conllevan a deterioro de la calidad de vida, como la afección de

- áreas visibles,
- grandes áreas de piel cabelluda,
- genitales,
- palmas y/o plantas,
- onicolisis u onicodistrofia de dos o más uñas,
- placas recalcitrantes y
- prurito intenso,

se considerará psoriasis moderada a severa y se tratará con fototerapia o agentes sistémicos.

Psoriasis moderada/severa

(SC > 10 o PASI > 10) y DLQI > 10

Se recomienda el uso de fototerapia o agentes sistémicos.

En caso de SC y PASI correspondientes a psoriasis moderada a severa, pero DLQI ≤ 10, que indica un impacto no significativo en la calidad de vida, podrá considerarse una enfermedad leve.

Fases de tratamiento sistémico de la psoriasis en placas

Inducción

Período de tratamiento hasta la semana 16, dependiendo del tipo de medicamento; se podrá extender hasta la semana 24.

Mantenimiento

Período tras la fase de inducción exitosa y que se debe establecer en intervalos, de acuerdo con las recomendaciones de las diferentes guías existentes.⁽³²⁾

Metas de la terapia

Obtener el aclaramiento y la involución de las lesiones cutáneas y sus síntomas, con base en los resultados finales de la fase de inducción y durante el tratamiento de mantenimiento; estos resultados deben coincidir con las guías de manejo publicadas. Las metas de las guías europeas destacan PASI 75, alternativamente PGA "limpio" o "casi limpio" (0 o 1) y un DLQI de 0 o 1.⁽³²⁾

Tratamiento exitoso

Se considera tratamiento exitoso si se da una reducción del PASI en la fase de inducción de un 75% comparado con la psoriasis al inicio del tratamiento. Ello se verá modificado por el DLQI.

Eficiencia mínima

La eficiencia es mínima si solo se obtiene un PASI 50 y una mejoría del DLQI, o bien < 5.⁽³²⁾

Tabla 6. Exámenes de Laboratorio y Gabinete			
Hemograma	Perfil lipídico	Urinálisis	Examen micológico
Eritrosedimentación	Glicemia	Cultivo faríngeo y nasal	Radiografía del tórax
PCR	Acido úrico	PPD	Sonografía abdominal
Perfil de coagulación	ASTO	Factor Reumatoideo	Anti Ro/SSA
Perfil hepático	VDRL	Anticuerpos antinucleares	Biopsia de piel
Perfil renal	VIH	IgE	

Exámenes de laboratorio y gabinete

Se realizarán distintos exámenes según la evaluación clínica, considerando el tipo de psoriasis, la severidad, sintomatología y sospecha de comorbilidades; también, se harán los exámenes que se requieran antes de iniciar una terapia específica y como parte del control de la misma.

Comorbilidades

Se ha encontrado asociación entre la psoriasis y el síndrome metabólico, con dislipidemia, diabetes mellitus, obesidad, enfermedades cardiovasculares, alteraciones tiroideas, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad obstructiva pulmonar, uveítis, así como mayor frecuencia de tabaquismo, alcoholismo y riesgo de padecer linfomas.⁽²⁸⁾ La sobrevida disminuye 4 años en las mujeres y unos 3 años en los hombres.⁽³³⁾

Criterios de hospitalización

Se considerará la hospitalización del paciente en casos de

- eritrodermia con insuficiencia cutánea aguda,
- psoriasis pustulosa generalizada,
- psoriasis vulgar severa sintomática y
- pacientes con discapacidad física y social que no les permite recibir tratamiento domiciliario.

Psoriasis y artritis psoriásica

El compromiso articular requiere de la evaluación del médico reumatólogo; por su parte, el dermatólogo se dedica al manejo de la afección cutánea y, en muchos casos, a la detección precoz de la afección articular.

TERAPIA TÓPICA

80% de los pacientes presentan compromiso leve a moderado, susceptible al tratamiento tópico exclusivo. La terapia tópica puede combinarse entre sí y complementar terapias sistémicas y fototerapia, y la selección del agente dependerá de la severidad de la psoriasis y del lugar anatómico afectado, considerando los posibles efectos secundarios, la preferencia del paciente, relación costo efectividad y disponibilidad del producto.⁽¹⁰⁾

La adherencia al tratamiento tópico es baja en la mayoría de los pacientes y la intolerancia al producto, la falta de una respuesta rápida, la mala elección del vehículo, y el uso de medicación tópica ante una enfermedad extensa son factores contribuyentes.⁽³⁴⁾ La selección apropiada de la potencia del producto y su vehículo contribuyen a aumentar la adherencia.⁽³⁵⁾

Debe instruirse acerca de la cantidad y forma de aplicación del agente tópico. Se requieren unos 400g para cubrir la superficie corporal de un adulto promedio, con una aplicación 2 veces al día durante una semana.⁽³⁶⁾ La unidad del pulpejo (*fingertip unit*) es útil para determinar la cantidad de producto que debe ser aplicado. Una unidad corresponde aproximadamente a 500mg.⁽³⁷⁾

Los corticoides siguen siendo la piedra angular del tratamiento tópico de la psoriasis y se clasifican según su potencia en la escala de Stoughton-Cornell, que oscila entre los de clase 7, de muy baja potencia, y los de clase 1, súperpotentes.⁽³⁸⁾ (Anexo VII) Los análogos de la vitamina D₃ poseen efectividad similar a los corticoides potentes, y regulan la proliferación y diferenciación de los queratinocitos epidérmicos.⁽³⁹⁾ Su inicio de acción es un poco más lento. La combinación de corticoide tópico y análogo de la vitamina D₃ en vehículo optimizado ha demostrado ser superior a cada fármaco por separado y con menos efectos secundarios.⁽⁴⁰⁾

Tabla 7. Unidad de pulpejo y cálculo del agente tópico

Area	Unidad de pulpejo	Gramos
Cara y cuello	2.5	1,25
Tronco anterior	7	3,5
Tronco posterior	7	3,5
Miembro superior	3	1,5
Mano	1	0,5
Miembro inferior	6	3
Pie	2	1
Fuente: Modificado de Long CC et al ⁽³⁷⁾		

Tabla 8. Tratamientos tópicos					
Medicamento	Formulación	Mecanismo de acción	Modo de uso	Efectos adversos	Otros
Corticoides	Cremas, lociones, ungüentos, geles, soluciones. Clase 1 – 7 según su potencia	Anti-inflamatorio, antiproliferativo, inmunosupresor, vasoconstrictor	Tópico exclusivo o en combinación Aplicación 1-2 veces/día Clase 1 máximo 50g/sem por 2 – 4 sem. Pulsos 3 veces/sem No usar en más del 30% de SC	Locales: atrofia, telangiectasias, estrías, púrpura, dermatitis por contacto y rosácea Sistémicos: supresión del eje hipotálamo-hipófisis, necrosis avascular cabeza femoral, glaucoma, cataratas (uso excesivo)	Categoría C en el embarazo Recomendación A Nivel de evidencia I (Clase 1,3,4 ,5,6,7)
Análogos de la vitamina D₃	Calcipotriol 0.05% ungüento, crema, solución para la piel cabelluda	Antiproliferativo, inductor de diferenciación de queratinocitos, anti-inflamatorio	Aplicación 2 veces al día. Mejor si se combina con corticoides	Irritación local Riesgo de hipercalcemia e hipercalcemia si la dosis es superior a 100g/sem	Categoría C en el embarazo Recomendación A Nivel de evidencia I
Retinoides	Tazaroteno Gel o crema al 0.05% y 0.1%	Antiproliferativo, normalización de la queratinización, anti-inflamatorio	Aplicación 1 vez al día Mejor si se combina con corticoides de los grupos 1 – 2	Irritación local y perilesional Fotosensibilización Precaución en edad fértil	Categoría X embarazo Recomendación A Nivel de evidencia I
Inhibidores de calcineurina	Tacrolimus ungüento al 0.03% y 0.1% Pimecrolimus crema al 1%	Bloquea la producción de interleucina 2 y otras citocinas Suprime la proliferación y activación de linfocitos T	Aplicación 2 veces al día Indicado para cara, pliegues, semimucosa y conducto auditivo externo	Prurito y ardor	Categoría C en el embarazo No aprobado por FDA para psoriasis Recomendación B Nivel de evidencia II
Alquitrán de hulla	Coaltar, licor carbónico detergente de 1-3%, gel, champú, loción, crema y aditivos para baños	Se cree disminuye la síntesis de ADN y la actividad mitótica de los queratinocitos	Aplicar en la noche alternando con corticoide tópico en el día. Puede usarse en combinación con radiación UVB	Mal olor, mancha la ropa, irritación, foliculitis y fotosensibilidad	Recomendación B Nivel de evidencia II
Antralina	Ditranol Fórmulas compuestas en vaselina o pasta de Lassar	Previene activación de linfocitos T y normaliza la diferenciación del queratinocito	Se usa por 20 a 30 minutos iniciando al 1% y aumentando la concentración hasta 5%	Irritación y mancha	Recomendación C Nivel de evidencia III
Acido salicílico	Concentraciones del 2 al 10% en petrolato, champús	Reduce la cohesión intercelular y el pH de la capa córnea	Diario Se usa combinado con corticoides	Riesgo de toxicidad si se aplica en más del 20% de la SC. Disminuye eficacia de fototerapia UVB	Combinado con corticoides: Recomendación B Nivel evidencia II
Fuente: Monreasa MJ et al. ⁽⁴¹⁾					

TERAPIA SISTÉMICA

FOTOTERAPIA

Implica la utilización de energía electromagnética comprendida dentro del rango de 290 a 400nm con fines terapéuticos. Es utilizada para múltiples enfermedades dermatológicas por sus efectos biológicos, como la apoptosis de los queratinocitos y linfocitos T, la inhibición de la actividad de ICAM-1 por queratinocitos, la inducción de migración de las células dendríticas y su actividad mediante el aumento en la expresión del ácido cis-urocanico y depresión de la actividad de la vía Th17, en expresión de IL-10 por los queratinocitos, con una reducción en la expresión de IFN- γ , así como de citoquinas como IL-12, 18 y 23.^(42, 43)

Existen las modalidades de luz tipo UVB (luz ultravioleta B), NB-UVB (luz ultravioleta B de banda estrecha), UVA (luz ultravioleta A) con la adición de psoralenos orales o tópicos e, inclusive, la asociación de derivados de vitamina D tópicos u orales; también UVA-1 (luz ultravioleta A tipo 1). Asimismo, existen equipos de luz fluorescentes, diodos emisores de luz, fuentes luz de plasma, láser y luz de excímer o luces intensas localizadas.⁽⁴⁴⁾

Tabla 9. Contraindicaciones de la Fototerapia

Absolutas	Relativas
Xeroderma pigmentoso Lupus eritematoso sistémico Síndrome del carcinoma basocelular nevoide	Historia previa de cáncer de piel Terapia del área genital Desórdenes fotosensibilizantes Uso de sustancias fotosensibilizantes Medicación fotosensibilizante con amplio espectro dentro del rango de onda UVA - UVB
Fuente: Osorio F et al. ⁽⁴³⁾	

Se ha empezado a utilizar la terapia fotodinámica con diferentes fuentes de luz más sustancias foto-activadas en el tratamiento de placas localizadas de psoriasis.⁽⁴⁵⁾

Antes de iniciar la fototerapia debe determinarse la dosis mínima de eritema (DME), que es el eritema 24 horas tras la exposición.⁽³³⁾

Indicaciones

Pacientes con psoriasis en placas para inducción terapéutica en quienes no sea posible el control con tratamientos tópicos, especialmente si hay un área de superficie extensa.

Tabla 10. Fototerapia

Fototipo	Dosis inicial (mJ/cm ²)	Incremento por sesión (%)	Dosis Máxima (mJ/cm ²)
II	200	10	1200 – 1500
III	250	10 – 20	1500 – 1700
IV	300	20	1800 – 2300
V	400	>20	3000
Fuente: Dawe RS, ⁽⁴⁶⁾ Youssef RM et al. ⁽⁴⁷⁾			

Se pueden incluir como recomendaciones pacientes cuya psoriasis comprometa una superficie corporal mayor a 5% o 10%, lesiones distribuidas en forma generalizada (ej., psoriasis *guttata*), topografía o extensión en que la enfermedad comprometa psicológica o socialmente al paciente.⁽⁴⁸⁾

UVB de banda estrecha (NB-UVB)

Se recomienda que se inicie con el 35 al 70% de la dosis mínima de eritema (DME) medida en el paciente a tratar. Se incrementará entre 10% y 40% por sesión según fototipo (DME). Se espera respuesta a las 2 o 3 semanas (luego de 8 a 10 sesiones).^(46, 49)

Tabla 11. Protocolo NB-UVB

Tipo de protocolo	Dosis inicial según dosis mínima eritematogénica (%)	Incremento por sesión (%)	Número promedio de sesiones para valorar respuesta
Suberitematogénico	35 – 50	10 – 20	25
Eritematogénico	75	40	15 – 20

Según el criterio médico, pueden usarse protocolos de NB-UVB suberitematogénos más conservadores que ameritan mayor número de sesiones para alcanzar la mejoría esperada pero son menos agresivos, o protocolos eritematogénos más intensos en donde la mejoría puede llegar más pronto pero con mayor riesgo de efectos adversos. (Tabla 11)

Criterios de respuesta

Se evalúa la respuesta clínica entre las 8 y 12 semanas, considerando una falla terapéutica el no alcanzar un PASI 50. No se debe cronificar su uso, sino traslapar con tópicos por sus posibles efectos adversos.

Ausentismo a sesiones

- 4 a 7 días sin terapia se mantiene la dosis previa.
- 1 a 2 semanas, se reduce la dosis en un 25%.
- 2 a 3 semanas, se reduce la dosis en un 50%.
- Si es un periodo de 3 a 4 semanas se reinicia el tratamiento.

Mantenimiento

Una vez alcanzada la respuesta, para el mantenimiento se reduce una sesión por semana, cada 4 semanas, hasta suspender. En cada sesión se disminuirá la dosis en cerca de un 25%, con intervalo luego del mes hasta haber obtenido un total de hasta el 50% de la dosis más alta para poder suspender.

Coadministración con otras terapias

- Acitretino y NB-UVB: 0.3-0.5mg/kg/d, o 25 mg/d, si el peso es mayor a 70kg o 10mg si es menor, una a dos semanas antes del inicio de la fototerapia. Se puede lograr reducir la dosis de radiación UV en un 30% y se debe vigilar por eritema.
- Se puede emplear en combinación con derivados de la vitamina D⁽⁵⁰⁾
- Se puede combinar también con metotrexato y/o biológicos.

Embarazo, lactancia y edad pediátrica

- Puede utilizarse durante el embarazo o la lactancia.⁽⁵¹⁾
- Hay pocos registros en la edad pediátrica, aunque se han hecho algunas publicaciones sobre el uso de UVB de banda ancha, siguiendo protocolo similar al del adulto. Parece haber buena respuesta con NB-UVB, con el limitante de la permanencia de paciente dentro de la cámara, y la reactivación del herpes simple. Se deben utilizar protocolos similares a los adultos, pero hay que tratar de evitar los tratamientos en modalidad de mantenimiento, sino buscar la remisión.

Efectos adversos

- Se puede ver enrojecimiento de la piel, sensación de ardor, ante lo cual se debe reducir la dosis. Deben realizarse valoraciones cutáneas periódicas para determinar la respuesta al tratamiento y las complicaciones del mismo.

Tabla 12. Contraindicaciones de la Fototerapia NB-UVB

Absolutas	Relativas
Xeroderma pigmentoso Lupus eritematoso sistémico Enfermedades fotosensibles a UVB	Paciente menor de 10 años Historia de cáncer de piel no melanoma Presencia de lesiones cutáneas premalignas Terapia inmunosupresora concomitante Fototipo I Obesidad extrema Uso concomitante de medicamento o tratamiento fotosensibilizante
Queda a criterio del dermatólogo tratante su uso en pacientes con antecedente de melanoma, síndrome del nevo displásico u otro tipo de cáncer de piel	
Fuente: Osorio F et al, ⁽⁴³⁾ McNeely W et al. ⁽⁵²⁾	

Tabla 13. Contraindicaciones de la Fototerapia PUVA		
Absolutas	Relativas	Precauciones
Xeroderma pigmentoso Lupus eritematoso sistémico Síndrome del carcinoma basocelular nevoide Desórdenes fotosensibilizantes Edad menor de 10 años Embarazo y lactancia Historia de melanoma	Antecedente familiar de melanoma Antecedente familiar de nevo displásico o cáncer no melanoma Medicaciones fotosensibilizantes Historia importante de exposición UV Antecedente de exposición al arsénico, radiación ionizante, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus	Insuficiencia renal o hepática Paciente de 10–18 años
Fuente: Osorio F et al. ⁽⁴²⁾		

- Se debe manejar con cautela el progresar más de 350 sesiones de fototerapia con NB-UVB por el incremento en el riesgo de cáncer de piel y lesiones premalignas.⁽⁵²⁾

Fotoquimioterapia con psoralenos (PUVA)

PUVA es un tratamiento que implica el uso de radiación ultravioleta A (320-400nm) más un agente fotosensibilizante, metoxaleno (8-metoxipsoraleno y 5-metoxipsoraleno) y el trioxaleno (20 a 40mg dosis adulto; para niños menores de 12 años no se ha establecido dosis), que sensibiliza las células a la luz.

Se puede administrar por vía oral o solución tópica. Normalmente, se alcanza remisión de la enfermedad en 4 a 6 semanas administrando unas 4 sesiones semanales; se alcanza la respuesta en más tiempo si la frecuencia de las sesiones es menor.⁽¹⁷⁾

Tabla 14. Fototerapia			
Fototipo	Dosis inicial (J/cm ²)	Incremento por sesión	Dosis máxima sugerida (J/cm ²)
I	0,5 – 1	0,25 – 0,5	8
II	1 – 2	0,5	8
III	1,5 – 3	0,5 - 1	12
IV	2 – 4	1	12
V	2 – 5	1	12
Fuente: Asawanonda P et al. ⁽⁵³⁾			

Si se usa por vía oral, la dosis usual es de 0.4-0.6mg/kg (8 MOP) o 1.2mg/kg (5 MOP) de peso ingeridas 90 a 120 minutos antes de la exposición; si hay intolerancia gástrica, se dividen las tomas cada 15 minutos. Deben protegerse los ojos desde la ingesta y hasta 8 horas luego de la misma.⁽⁵²⁾
⁽⁵³⁾ Cuando se aplica en la piel por baño, crema, ungüento o loción, la concentración del producto es de 0.001% a 0.03%.

Criterios de respuesta

Se administran 2 a 3 sesiones por semana, con un promedio de 20 a 30 sesiones para obtener respuesta, y luego según criterio médico. El número máximo de sesiones se ha establecido en 200, y su re-aplicación, luego de cumplirlas, se hará con un intervalo de 15 años, pero ambos periodos serán determinados por el médico tratante.^(54, 55)

Tabla 15. Recomendaciones rápidas por peso del 8 MOP	
Peso (Kg)	Dosis (mg)
< 30	10
30 – 50	20
51 – 65	30
66 – 80	40
81 - 90	50
91 – 115	60
> 115	70
Fuente: Chalela JG t al. ⁽¹⁷⁾	

Mantenimiento

El objetivo de la fototerapia es mantener la remisión por el máximo tiempo posible. Se debe administrar y luego disminuir o suspender, según criterio médico, para minimizar la exposición; pero en casos de psoriasis inestable, se puede administrar en dosis de mantenimiento, siempre a criterio del médico tratante.

La terapia PUVA puede inducir fotoenvejecimiento, pecas y se ha asociado a cáncer de piel no melanoma. No se debe exceder de 200 sesiones de PUVA terapia y esa toxicidad acumulada dura unos 15 años. Debe procederse con cautela en el manejo secuencial del paciente con historia de PUVA y ciclosporina por el alto riesgo de cáncer de piel no melanoma.⁽⁵⁴⁾

UVA-1:

No hay estudios clínicos que investiguen la eficacia de UVA-1 en psoriasis. Por su costo, exposición de tiempo más larga y disponibilidad, no se usa frecuentemente en psoriasis. ⁽⁵⁵⁾

Efectos adversos

Inmediatos: intolerancia gastrointestinal al psoraleno, cefalea, sensación de mareo, prurito, fotofobia, enrojecimiento (en ocasiones deseado) o quemaduras.

Mediatos: fotodaño crónico, cataratas o quemaduras oftalmológicas, si no se protegen los ojos adecuadamente, melanomas (no definido). ^(53, 54, 55)

Uso de fototerapia en pediatría

Los reportes son limitados, con protocolos similares a los adultos. No se recomienda el uso de DME, sino fototipo; UVB tipo I y II, 0.03 J/cm², y para tipo III y IV, 0.05 J/cm². No se recomienda el uso de máquinas domiciliarias.

Tabla 16. Esquema según induración de la placa psoriásica y el fototipo			
Induración	Grado	Fototipo I – III Dosis (mJ/cm ²)	Fototipo IV – VI Dosis (mJ/cm ²)
Ninguna			
Leve	0	500	400
Moderada	1	500	600
Severa	2	700	900
Fuente: McNeely W et al. ⁽⁵²⁾			

Se ha utilizado NB-UVB en niños de 4 a 16 años, según fototipo, con incrementos de 10 a 20%, 3 a 5 veces por semana, en grupos de 20 sesiones. ⁽⁵⁶⁾

Fototerapia y embarazo

El embarazo no es una contraindicación para fototerapia UVB. La NB-UVB es efectiva como tratamiento y es considerada la terapia de primera línea en pacientes con psoriasis en placa o *guttata*, que requiere un abordaje terapéutico, ya que no se han reportado efectos teratogénicos. ⁽⁵⁷⁾

La PUVA no se recomienda, pero pequeños estudios en los que mujeres embarazadas recibieron fototerapia con metoxaleno no revelaron afección al producto en 59 pacientes. En otro estudio, se

reportó una misma incidencia de malformaciones generales que la población general, pero mayor prevalencia de productos pequeños para la edad gestacional en madres que recibieron PUVA.

Los psoralenos son categoría C en el embarazo. No se ha detectado su presencia en sangre en caso de administración tópica en pequeñas áreas (ej., palmo-plantar), pero si el área es mayor, se le puede encontrar; sin embargo, no hay estudios epidemiológicos sobre el tema. ⁽¹²⁾

Otros métodos de fototerapia

Existen máquinas con combinación de frecuencias UVA más UVB, que son de plasma; sin embargo, no se han publicado estudios grandes. Están las de luz intensa localizada con filtros UVA-1 y NB-UVB, que se ajustan a los protocolos previamente mencionados.

Láser Excímer

Se ha tornado en una herramienta precisa en el tratamiento del paciente con placas localizadas o recalcitrantes o que no puede asistir a esquemas tan frecuentes, ya que se aplica mensualmente. Se recomiendan de 6 a 10 aplicaciones para inducir remisión. ⁽⁵⁸⁾

Terapia fotodinámica

Se emplea en diferentes patologías dermatológicas, según algunos reportes de casos o pequeñas series. Esta terapia no ha sido aprobada como tal en Europa o Estados Unidos para su aplicación en psoriasis. ⁽⁵⁹⁾

Instrucciones de aplicación de la fototerapia

Procedimientos pre-tratamiento

- Examen del cuerpo completo; buscar en particular lesiones cancerosas, precancerosas y nevos atípicos.
- Informar al paciente sobre el curso de tratamiento, los efectos secundarios, riesgos potenciales a largo plazo, especialmente la exposición adicional a UV en su vida normal y el incremento en el riesgo de cáncer de piel por el tratamiento.
- Si se usa PUVA, se debe obtener una valoración oftalmológica e indicar el uso de anteojos protectores.
- Obtener la firma del consentimiento escrito.

Medidas durante el tratamiento

- Medida precisa de la dosis de UV (J/cm² o mJ/cm²).
- Vigilancia por eritema, especialmente antes del incremento de la dosis.
- Documentar la respuesta al tratamiento, los efectos secundarios y el uso de terapias concomitantes.
- Si las áreas expuestas al sol no están comprometidas, estas deben ser protegidas durante las sesiones.
- Enfatizar acerca de una protección adecuada contra la exposición al sol durante el tratamiento.

Medidas post-terapia

- Al finalizar el tratamiento, se debe indicar al paciente, por escrito, el tipo de tratamiento, la dosis total acumulativa y el número de sesiones. Los pacientes con dosis altas de UV deben ser sujetos a tamizajes por cáncer de piel el resto de sus vidas.

Recomendaciones de tratamiento

UVB y PUVA se usan para inducción en pacientes con psoriasis severa, especialmente si hay compromiso de áreas extensas.

A pesar de la eficacia superior del PUVA comparado a UVB, la NBUVB se debe considerar como la primera opción de fototerapia, esto debido a la viabilidad y al menor riesgo de malignidad. El uso del láser de excímer se recomienda para terapia localizada en placas resistentes.

La combinación con análogos de vitamina D o acitretino se recomienda para mejorar la respuesta y reducción de exposición a dosis de UV. La combinación con ditanol o esteroides se puede recomendar, a partir de la experiencia clínica, pero no de publicaciones.

Debido a la baja viabilidad y su asociación con efectos adversos, por la dosis UV cumulativa, la fototerapia en modalidad de largo plazo no es recomendable. ⁽⁶⁰⁾

AGENTES SISTÉMICOS CONVENCIONALES

METOTREXATO

Ácido 4-amino-N¹⁰-metil pterogliglutámico, un ácido orgánico débil con estructura similar al ácido fólico, aprobado por la FDA en 1972 para el tratamiento de la psoriasis moderada a severa. ⁽⁶¹⁾ Es el agente sistémico más utilizado por la gran experiencia en su manejo, toxicidad, efectos secundarios y bajo costo. ⁽⁶²⁾

Metabolismo

Es metabolizado en el hígado y excretado en un 50-90% sin cambios en la orina luego de 24 horas. La biodisponibilidad luego de la administración oral es variable, y disminuye un 30% con dosis superiores a 15mg por saturación del transportador activo en el intestino. ^(63, 64)

Mecanismo de acción

Parece actuar como una pro-fármaco, modificada rápidamente a metotrexato-poliglutamatos, metabolitos que persisten por tiempo prolongado y retienen algunos de sus efectos. ⁽⁶⁵⁾ Actúa inhibiendo varias enzimas dependientes de folato involucradas en la síntesis *de novo* de pirimidinas (timidilato sintetasa, dihidrofolato reductasa), síntesis de purinas (glicinamida ribonucleótido [GAR] transformilasa, 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido [AICAR] transformilasa) y en la metilación del ADN (metionina sintetasa), responsable esta última del aumento en la homocisteína. ⁽⁶⁴⁾

La unión competitiva del metotrexato a la dihidrofolato reductasa es potente e irreversible, y resulta en la inhibición de la síntesis de ARN y ADN. Esta inhibición en las células T activadas y en los queratinocitos parece explicar los efectos anti-proliferativos e inmunomoduladores observados en la psoriasis en placas. ⁽¹⁾ La acción anti-inflamatoria parece estar mediada por el aumento en la concentración extracelular de adenosina, con inhibición en la quimiotaxis y en la generación de radicales de oxígeno por los neutrófilos, así como en la producción de citoquinas pro-inflamatorias y en la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales. ⁽⁶⁵⁾

Presentación

Tabletas de 2.5mg para uso oral; solución 25mg/ml para uso parenteral.

Dosificación y eficacia

La dosis semanal va de 7.5 a 25mg, sin necesidad de dosis de prueba inicial. ⁽⁶⁶⁾ Puede administrarse en una sola dosis o en 3 dosis divididas cada 12 horas, con base en el ciclo celular, con eficacia clínica similar. ⁽⁶⁷⁾ Es preferible iniciar la administración por vía oral. ⁽⁶⁸⁾ La administración parenteral es útil en casos de intolerancia oral, eritrodermia, dosis superior a 15mg o falta de adherencia. ⁽¹¹⁾ La vía subcutánea resulta en mayor adherencia al tratamiento. La dosis se ajusta según la respuesta que lleve al control de la enfermedad y minimice los efectos adversos.

Puede ser utilizado como monoterapia o como terapia de combinación. Como monoterapia, se alcanza un PASI 75 en 36-60% y un PASI 90 en 40% de los pacientes a las 16 semanas de tratamiento, con eficacia dosis dependiente. ^(69, 70)

Aunque no existen estudios controlados con respecto a la dosis y seguridad en la población pediátrica, ha sido utilizado a la dosis de 0.2-0.4mg/kg/semana, con mejor respuesta que en el adulto. ^(51, 71, 72, 73)

La administración de ácido fólico a dosis de 1-5mg por día ha mostrado reducir la incidencia de náuseas, mucositis, toxicidad de la médula ósea y hepatotoxicidad sin reducir la eficacia del metotrexato, además de disminuir los niveles plasmáticos de homocisteína, reduciendo el riesgo de enfermedad vascular arterial. ^(74, 75, 76)

No existe un consenso en cuanto a la dosis diaria del ácido fólico, ni en cuanto a su toma o no, el mismo día de la administración del metotrexato.

Vigilancia

Debe realizarse una historia clínica detallada, examen físico y diversas investigaciones de laboratorio para minimizar la incidencia de efectos adversos potenciales y mantener una óptima eficacia terapéutica. Debe reiniciarse el esquema de vigilancia con cada aumento en la dosis (Tabla 17).

Toxicidad

Durante la toma del metotrexato pueden observarse náuseas, anorexia, estomatitis, malestar y fatiga, efectos que pueden reducirse mediante la administración parenteral, división de la dosis, administración junto con las comidas o a la hora de dormir, o con la suplementación con ácido fólico. Los efectos secundarios más importantes son la mielosupresión, la hepatotoxicidad y la fibrosis pulmonar.

Hematológica

La toxicidad en la médula ósea es rara con el uso de bajas dosis de metotrexato. La insuficiencia renal, edad avanzada, falta de suplementación con ácido fólico, los errores en la medicación, la interacción medicamentosa y la ingesta excesiva de alcohol son los principales factores de riesgo. ⁽⁶¹⁾

Puede ocurrir pancitopenia en cualquier momento del tratamiento y se ha reportado 4-6 semanas luego del aumento en la dosis. ⁽⁶⁰⁾ El incremento

Tabla 17. Esquema de vigilancia de los pacientes en metotrexato

	Semana 0	Semana 2	Semana 4	Semana 6	Semana 8	Cada 8-12 semanas
Historia clínica	X	X	X	X	X	X
Examen físico	X	X	X	X	X	X
Hemograma	X	X	X	X	X	X
Nitrógeno de urea/ Creatinina	X		X		X	X
Urinalisis	X					
Transaminasas	X		X		X	X
Fosfatasa alcalina	X		X		X	X
Albúmina	X		X		X	X
Perfil de hepatitis (B, C)	X					
VIH	X					
Tuberculina	X					
Prueba de embarazo	X					

Fuente: Adaptado de Kalb RE et al. ⁽⁶¹⁾

Tabla 18. Efectos secundarios del metotrexato				
Constitucionales Fatiga Malestar Anorexia Gastrointestinales Náusea Diarrea Estomatitis Hematológicos Citopenia	Pulmonares Neumonitis Fibrosis pulmonar Hepatotoxicidad Reproductivos Teratogenicidad Oligospermia Embriopatía Renales Fallo renal	Cistitis Hematuria Potencial oncogénico Linfoma Carcinoma escamoso Mucocutáneos Mucositis Fotosensibilidad Radiación de recuerdo Prurito	Alopecia difusa Urticaria Discromía Forunculosis Eritema multiforme S. Stevens Johnson Necrosis epidérmica tóxica Necrosis cutánea Ulceración cutánea Dermatitis exfoliativa	Infecciones Oportunistas Tuberculosis Hepatitis Neurológicas Cefalea Mareos Fatiga Alteración de ánimo
Fuente: Modificado de Shen S et al. ⁽⁶³⁾				

leve del volumen corpuscular medio puede anunciar este efecto y debe tratarse rápidamente.⁽⁶⁴⁾

Pulmonar

La fibrosis pulmonar es una manifestación de toxicidad poco frecuente en el paciente con psoriasis, en comparación con el paciente con artritis reumatoide. Debe sospecharse ante la presencia de sintomatología pulmonar.

Hepática

Puede ocurrir fibrosis y cirrosis hepática, aunque con menor frecuencia y agresividad que la reportada anteriormente. Los hallazgos simulan una esteatohepatitis no alcohólica, similar a la observada en obesos, hiperlipidémicos y diabéticos.

Son factores de riesgo para la hepatotoxicidad por metotrexato la ingesta de alcohol, diabetes mellitus, obesidad, historia de enfermedad hepática incluyendo hepatitis B o C, hiperlipidemia, exposición a drogas o químicos hepatotóxicos y la falta de suplementación con ácido fólico.⁽⁶¹⁾

En nuestra región no se dispone de la medición del propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III para la detección de la hepatotoxicidad por el metotrexato, por lo que se recurre a la biopsia hepática. La biopsia hepática presenta una morbilidad de 0,02% a 10% y una mortalidad de 0,01% a 0,1%.⁽⁶⁴⁾

En caso de paciente con alto riesgo de hepatotoxicidad, es preferible no utilizar el metotrexato; de lo contrario, se sugiere realizar una biopsia basal a los 2–6 meses de tratamiento; repetirla luego de 1.0–1.5g acumulados y con cada 1.0–1.5g adicionales. Si el paciente presenta bajo riesgo de hepatotoxicidad, no se requiere de biopsia al inicio del tratamiento y esta se considerará luego de alcanzar una dosis acumulativa de 3.5–4g.

Si ocurre elevación de transaminasas, se repetirán las pruebas en 2–4 semanas. Si la elevación es inferior a 2 veces el límite superior normal, se mantendrá la vigilancia estrecha de la función hepática. Si la elevación es mayor a 2 veces e inferior a 3 del límite superior, se reducirá la dosis. En caso de elevación persistente (5 de 9 mediciones) o disminución en la albúmina sérica por debajo del límite normal, se sugiere realizar biopsia hepática.⁽⁶¹⁾

En caso de elevaciones superiores debe suspenderse el metotrexato. Luego de una dosis acumulada de 3.5 a 4 g debe consultarse al gastroenterólogo o hepatólogo para realizar biopsia hepática, o cambiar a otro agente sistémico.

Tabla 19. Contraindicaciones del Metotrexato	
Absolutas	Relativas
Embarazo o lactancia Anemia, leucopenia o trombocitopenia importante	Disfunción renal (tasa de filtración glomerular < 10m/min) Alteración en la función hepática Hepatitis, activa o recurrente Cirrosis Consumo excesivo de alcohol Uso concomitante de drogas hepatotóxicas Infección activa Estado de inmunosupresión Concepción durante la terapia y hasta 3 meses en el varón o un ciclo ovulatorio en la mujer Vacunación reciente, sobre todo con virus vivos Obesidad (índice de masa corporal > 30) Diabetes mellitus Paciente no confiable
Fuente: Kalb RE et al. ⁽⁶¹⁾	

Reproductiva

El metotrexato es categoría X en el embarazo. Su uso se ha asociado a aborto, embarazo ectópico, atresia pulmonar, tetralogía de Fallot, anomalías en las extremidades, craneosinostosis, defectos de la cresta neural, entre otros. ⁽⁷⁷⁾

Existen dos formulaciones: la preparación original, el Sandimmun® y la microemulsión pre-digerida, Neoral®, que posee una mejor biodisponibilidad y que fue aprobada en 1997 por la FDA para el tratamiento de la psoriasis.

Tabla 20. Medicamentos que aumentan la toxicidad del metotrexato		
Antiinflamatorios no esteroideos	Antibióticos	Otros
Salicilatos Naproxeno Ibuprofeno Indometacina Fenilbutazona	Trimetoprim / sulfametoxazol Sulfonamidas Dapsona Penicilinas Minociclina Ciprofloxacina Cloranfenicol	Barbitúricos Colchicina Dipiridamol Fenitoína Sulfonilureas Furosemida Diuréticos tiazídicos Triamtereno Retinoides sistémicos Alcohol Cafeína
Fuente: Kalb RE et al, ⁽⁶¹⁾ Bangert CA et al. ⁽⁶⁴⁾		

Debe suspenderse el uso por 3 meses antes de intentar la concepción. En varones debe suspenderse por un periodo similar.

Sobredosis

Generalmente ocurren por error en la dosificación o por factores que interfieren con la excreción renal o interacción medicamentosa. Deberá administrarse inmediatamente ácido folínico 20mg (o 10mg/m²) intravenoso o intramuscular, seguido de dosis similar cada 6 horas por vía parenteral u oral hasta la normalización del hemograma y mejoría clínica. ⁽⁶³⁾

Interacciones

Muchos medicamentos pueden interactuar con el metotrexato, aumentando sus concentraciones y el riesgo de toxicidad. Medicamentos que desplazan su unión a la albúmina, su depuración renal, o que afectan la vía del ácido fólico pueden llevar a toxicidad importante (Tabla 20).

CICLOSPORINA

Aislada del hongo *Tolypocladium inflatum*, sus efectos inmunosupresores fueron descubiertos en 1976, y en 1983 fue aprobada por la FDA para la prevención de rechazo al trasplante de órganos. ⁽⁷⁸⁾

Metabolismo

Es metabolizada extensivamente en el hígado por el citocromo P450 y por las isoenzimas CYP3A4 Y CYP3A5; se excreta mayormente por la bilis, y un 6% por la orina. ⁽⁷⁹⁾ Posee una vida media de unas 8.4 horas.

Mecanismo de acción

Medicamento inmunomodulador que actúa disminuyendo la función de las células T, vía inhibición de la calcineurina. ⁽⁷⁸⁾ En el citoplasma de la célula T, la ciclosporina se une a la ciclofilina, formando un complejo que se une y bloquea la enzima calcineurina, poseedora de actividad de fosfatasa de serina/treonina. La inhibición de la calcineurina impide la desfosforilación del componente citoplasmático del factor nuclear del linfocito T activado, lo que da finalmente como resultado la no activación

del gen de la IL-2 y la reducción de la transcripción de las citoquinas pro-inflamatorias, tales como la IL- 2, INF- γ y GM-CSF. ⁽⁸⁰⁾

Los efectos mediados por la ciclosporina son múltiples, entre los que se encuentran la inhibición de la activación de las células T, células NK y células presentadoras de antígenos; depleción de linfocitos y macrófagos epidérmicos y dérmicos; inhibición de la hiperproliferación de los queratinocitos; inhibición de la liberación de histamina por los mastocitos; y la regulación negativa en la expresión de moléculas de adhesión en los queratinocitos y capilares dérmicos. ^(81, 82)

Presentación

Cápsulas de 10, 25, 50 y 100mg, y solución oral de 100mg/ml. Solución endovenosa de 10mg/ml.

Dosificación

La eficacia de la ciclosporina es dosis dependiente, con un rango de 2.5 a 5mg/kg/d, dividido en dos tomas, administrada preferiblemente antes de las comidas. ⁽⁸³⁾ Dosis superiores a 5mg/kg/d se asocian a aumento en la toxicidad. En pacientes obesos, la dosificación debe calcularse con base en el peso ideal.

Tabla 21. Contraindicaciones de la ciclosporina	
Absolutas	Relativas
Hipertensión arterial de difícil manejo	Hipertensión arterial controlada
Insuficiencia renal	Embarazo
Linfoma de células T	Lactancia
Tratamiento previo con 200 dosis de PUVA o 300 dosis de NB-UVB	Infección activa
	Migraña
	Pacientes con un riesgo mayor de efectos adversos
	Obesidad
	Mayores de 65 años
	Diabéticos
	Abuso de drogas o alcohol
Fuente: Rosmarin D M et al. ⁽⁸¹⁾	

La respuesta a la ciclosporina es rápida y es de particular ayuda en jóvenes con formas severas, desfigurantes y discapacitantes. Se recomienda iniciar con 2.5mg/kg/d, con aumento de 0.5–1 mg/kg/d, cada 2–4 semanas. De no haber respuesta luego de 3 meses de utilizar la dosis máxima, se recomienda suspenderla. ⁽⁸⁴⁾

Está catalogada como categoría C en el embarazo. Aunque no esté contraindicada, debe usarse con precaución y estricta vigilancia. ^(80, 85) En la lactancia su seguridad es desconocida; es excretada en la leche materna. ⁽⁸⁶⁾

Ciclosporina en psoriasis infantil

Aún no ha sido aprobado su uso para la psoriasis severa en niños, aunque los estudios realizados reportan buenos resultados, excelente tolerancia y escasos efectos adversos; en ninguno se ha reportado hipertensión. Su uso en niños está aprobado en la dermatitis atópica con muy buenos resultados. La dosis máxima es de 3.5 mg/kg/d, se utiliza de preferencia la forma micronizada. ^(87, 88)

Vigilancia

Debe realizarse una selección cuidadosa del paciente, con una historia clínica que haga énfasis en antecedentes de hipertensión arterial, enfermedad hepática o renal, historia de malignidades, infecciones como hepatitis viral B y C, VIH, tuberculosis, medicamentos y terapias utilizadas. Es indispensable el control periódico de la presión arterial y la función renal.

No existe una guía de cuándo realizar una vigilancia estrecha con el uso de la ciclosporina en pacientes con psoriasis. La vigilancia parece ser más necesaria con dosis mayores de 3 mg/kg/d. ⁽⁹⁰⁾

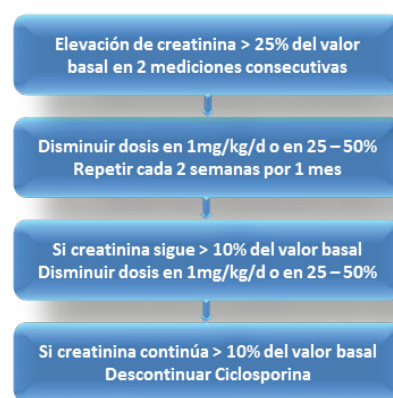


Diagrama 1. Nefrotoxicidad por Ciclosporina

Efectos adversos

Fuera de la nefrotoxicidad, la mayoría de los efectos adversos pueden ser reversibles con el tiempo o al disminuir la dosis. En dosis de 2.5 y 5 mg/kg/d ha demostrado ser superior al acitretino. El aumento de los niveles séricos de creatinina por lo general requieren intervención en cerca de 3.4%. ^(91, 92)

Tabla 22. Esquemas terapéuticos con ciclosporina				
Intermitente	Rescate o secuencial	Rotacional	Combinada	Larga duración
Dosis 2.5 – 5mg/kg/d Ciclos de 12 – 16 sem Suspensión abrupta o escalonada Reinicio con dosis previa efectiva	Dosis 5mg/kg/d Reducción gradual de la dosis según respuesta Incorporación de otra terapia	Dosis 2.5 – 5mg/kg/d Terapia continua por 1 año Reduce toxicidad 50 – 60% recidivas en 6 meses	Tópicos: corticoides, antralina, análogos de vitamina D3 Sistémicos: mofetil micofenolato, metotrexato	Inducción inicial Mantenimiento entre 3 y 3.5mg/kg/d Control a largo plazo (menos de 1 año)
Fuente: Modificado de Amor K T et al, ⁽⁷⁸⁾ Colombo D et al. ⁽⁷⁹⁾				

Tabla 23. Esquema de vigilancia de los pacientes en ciclosporina						
	Semana 0	Semana 2	Semana 4	Semana 6	Semana 8	Cada mes
Historia clínica	X	X	X	X	X	X
Examen físico (presión arterial)	X	X	X	X	X	X
Hemograma	X		X		X	X
Nitrógeno de urea/Creatinina	X	X	X	X	X	X
Acido úrico	X		X		X	X
Potasio	X		X		X	X
Magnesio	X		X		X	X
Bilirrubinas	X		X		X	X
Perfil hepático	X		X		X	X
Perfil lipídico	X		X		X	X
Urinalisis	X		X		X	X
Tasa de filtración glomerular	X					
Serología para hepatitis B y C	X					
Serología para VIH	X					
Prueba de embarazo	X					
Prueba de tuberculina	X					

Fuente: Rosmarin D M et al, ⁽⁸¹⁾ Ryan C et al. ⁽⁸⁹⁾

Manejo de la nefrotoxicidad

La nefrotoxicidad es el efecto adverso más temido, causado tanto por disfunción vascular renal como por disfunción tubular. El mejor factor predictivo es el incremento en el porcentaje de creatinina sobre sus valores iniciales. ^(83, 93) La dosis deberá reducirse si ocurre elevación superior al 25% del valor basal (Diagrama 1). Se recomienda la evaluación por un nefrólogo, al igual que si es utilizada por un periodo superior a 2 años. ⁽⁸³⁾

presión arterial $\geq 140/90$, se deberá reducir la dosis en 25–50% e iniciar tratamiento antihipertensivo con bloqueadores de los canales del calcio de tipo dihidropiridina, como la amlodipina y el isradipino. Si la presión arterial no se normaliza, la ciclosporina debe discontinuarse. No son recomendables los calcioantagonistas verapamilo y diltiazem, al igual que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los diuréticos tiazídicos. ^(89, 94)

Manejo de la hipertensión

Debe iniciarse un manejo adecuado tan pronto se evidencie hipertensión asociada a la ciclosporina. Si en dos mediciones repetidas se mantiene una

Interacciones

Drogas que estimulan o inhiben el citocromo P450 aumentan o disminuyen las concentraciones de ciclosporina. La Tabla 25 enumera las interacciones más frecuentes.

Tabla 24. Efectos adversos de la ciclosporina				
Efectos adversos comunes (en más de 3% de los pacientes)				
Disfunción renal	Hipertricosis	Hipertrigliceridemia	Náuseas	Mialgia
Cefalea	Parestesis	Síntoma influenza similar	Vómitos	Artralgia
Hipertensión	Hiperestesia	Malestar abdominal	Diarrea	Hipertensión edocraneal
Efectos adversos menos comunes (en 1 – 3% de los pacientes)				
Fiebre	Nerviosismo	Coagulopatía	Urgencia urinaria	Erupciones
Rubor/bochorno	Vértigo	Anemia hemolítica	Visión anormal	Distensión abdominal
Dolor torácico	Constipación	Infecciones	Carcinoma basocelular	Gingivitis
Insomnio	Hiperbilirrubinemia	Queratosis	Carcinoma escamoso	Xerosis
Mareos	Aumento del apetito	Prurito	Acné	Hirsutismo

Fuente: Rosmarin D M et al, ⁽⁸¹⁾ Ojeda R et al. ⁽⁹¹⁾

Tabla 25. Interacciones con la ciclosporina					
Medicamentos que aumentan la concentración					
Amiodarona Diltiazem Nicardipina Verapamilo Tiazidas Furosemida Itraconazol	Ketoconazol Fluconazol Voriconazol Eritromicina Clarithromicina Josamicina Azitromicina	Ciprofloxacina Norfloxacina Cefalosporinas Doxiciclina Gentamicina Tobramicina Ritonavir	Indinavir Saquinavir Metoclopramida Cloroquina Hidroxicloroquina Primaquina Cimetidina	Ranitidina Fluoxetina Sertralina Dexametasona Metilprednisolona Doxorrubicina Alopurinol	Bromocriptina Danazol Anovulatorio oral Simvastatina Atorvastatina Warfarina Jugo de uva/ toronja
Medicamentos que disminuyen la concentración					
Nafcilina Rifampicina	Rifabutina Rifapentina	Griseofulvina Carbamacepina	Oxacarbamacepina Fenobarbital	Fenitoina Ácido Valproico	Bexaroteno Hierba de San Juan
Medicamentos que pueden potenciar la toxicidad renal					
Gentamicina Tobramicina	Vancomicina Trimetropin sulfa	Mefalan Diclofenaco	Indometacina Naproxen	Sulindaco Anfotericina B	Ketoconazol Tacrolimus
Fuente: Menter A et al, ⁽¹¹⁾ Rosmarin D M et al, ⁽⁸¹⁾ Ryan C et al, ⁽⁸⁹⁾ Saurat JH et al. ⁽⁹⁹⁾					

Combinaciones con ciclosporina

Se ha empleado junto al metotrexato, lo que permite disminuir sus dosis; empero, no se aconseja su uso por largo plazo. También se ha empleado junto al micofenolato de mofetilo en la terapia de placas recalcitrantes. ^(95, 96, 97, 98)

Riesgo de malignidades

Aunque se han reportado raros casos de linfomas, no existe evidencia de aumento del riesgo de malignidades con el uso de ciclosporina. Solo en casos de altas dosis, en particular en pacientes trasplantados, se ha podido asociar riesgo de malignidad. La asociación con fototerapia PUVA puede incrementar el riesgo de desarrollar carcinoma epidermoide.

ACITRETINO

Derivado de la vitamina A, utilizado para el tratamiento de la psoriasis moderada a severa, tras estudios publicados desde 1984 y aprobación de la FDA en 1996. ^(1, 100, 101) Metabolito activo del etretinato, al cual reemplazó en 1988 por su vida media más corta y baja lipofilia; es el único retinoide sistémico aprobado para el tratamiento de la psoriasis severa. ⁽¹¹⁾

Metabolismo

Se une altamente a las proteínas plasmáticas y es metabolizado en el hígado, con excreción similar por vía hepática y renal. Su biodisponibilidad aumenta al ingerirlo con las comidas, especialmente

con alimentos grasos. Aunque su vida media de eliminación es más corta que la del etretinato, existe evidencia de que pequeñas cantidades de acitretin son re-esterificadas a este, especialmente en presencia de alcohol.

Mecanismo de acción

No es bien conocido. Los retinoides modulan la proliferación, diferenciación epidérmica y cornificación, probablemente al interferir con la expresión de los genes de los factores de crecimiento epidérmico. ⁽¹⁰²⁾ Tienen propiedades antiproliferativas e inmunomoduladoras, al inhibir las células endoteliales de la vasculatura dérmica y la migración de neutrófilos. ^(1, 102)

Indicaciones

Resulta especialmente útil en aquellos pacientes con psoriasis moderada a severa en quienes la inmunosupresión está contraindicada, y ha mostrado especial utilidad en las formas pustulosas y eritrodermicas. Está indicado en: ^(1, 18, 100)

- psoriasis moderada o severa (PASI >10) que no puede ser manejada con terapia tópica o fototerapia,
- falta de respuesta a la terapéutica tópica y otra terapia sistémica,
- psoriasis palmo-plantar,
- psoriasis pustulosa localizada o generalizada (tipo von Zumbusch),
- psoriasis eritrodermica,
- psoriasis de la cara y área genital y
- paciente con historia de infecciones crónicas tales como VIH, hepatitis B, hepatitis C o

con malignidades que tienen contraindicada terapia sistémica inmunosupresiva y que requiere de tratamiento sistémico.

Presentación

Cápsulas de 10mg y 25mg.

Dosificación

La dosis va de 0.3 a 1 mg/kg/d, con un promedio de 0.3 a 0.5mg/kg/d que, en un adulto, corresponde a 25–35mg diarios. Se sugiere iniciar con la dosis menor, que se puede aumentar de acuerdo con la respuesta obtenida hasta una dosis máxima diaria de 75mg. Al usar la dosis apropiada, con dosis de mantenimiento lo más baja posible, alcanzando el balance entre seguridad, tolerabilidad y eficacia, el acitretino es aceptado por la mayoría de los pacientes. ^(11, 97) Debe evitarse el consumo de alcohol durante su utilización.

Algunos pacientes, al inicio del tratamiento, pueden presentar empeoramiento de la enfermedad, con aumento del eritema y extensión de las lesiones. ⁽¹¹⁾

Eficacia

La eficacia del acitretino es dosis dependiente y la respuesta aumenta con el tiempo de tratamiento. Como monoterapia, parece ser menos efectivo que otros agentes sistémicos tradicionales; sin embargo, en combinación con calcipotriol tópico, agentes biológicos o fototerapia, aumenta la respuesta aclarando las lesiones más rápido. En pacientes con eritrodermia psoriásica o psoriasis pustular se aconseja la monoterapia. ⁽¹¹⁾ Es especialmente útil en pacientes con daño solar severo, capaz de suprimir queratosis actínicas y aun neoplasias malignas. ^(7, 11, 103)

A dosis de 50mg/día durante 8 semanas, un 23% de pacientes alcanza un PASI 75; luego de 12 semanas es alcanzado por 70–75%. En caso de tratamiento continuo durante 6 y 12 meses, el 75% y 88% de pacientes respectivamente mantiene PASI 50. Pacientes con psoriasis pustulosa generalizada presentan una rápida respuesta, con eficacia en alrededor de 84% de pacientes. ⁽¹¹⁾

Seguridad

Se han asociado varios efectos adversos que pueden minimizarse con la apropiada selección del paciente, dosis y vigilancia adecuados (Tabla 26).

Tabla 26. Efectos secundarios del acitretino

Teratogenicidad – muerte fetal
Xerosis mucocutánea, queilitis, sequedad ocular, nasal y labial
Alopecia difusa
Hiperlipidemia, hipertrigliceridemia
Elevación de transaminasas
Cierre epifisiario prematuro y otros trastornos esqueléticos en niños

Fuente: Pathirana D et al, ⁽¹¹⁾ Consenso Nacional de Psoriasis, ⁽⁵⁾ SOLAPSO, ⁽⁹⁾ Menter A et al. ⁽⁶⁰⁾

La teratogenicidad es el problema más importante. Es considerado categoría X durante el embarazo. Se han reportado malformaciones cardiovasculares, esqueléticas, craneofaciales, oculares, auditivas y del sistema nervioso central. El mayor riesgo ocurre entre la tercera y sexta semanas de gestación. ^(11, 16)

El uso en niños no es recomendado a menos que, a juicio del médico, los beneficios superen significativamente los riesgos. ^(11, 16)

Contraindicaciones

El acitretino no debe utilizarse en casos de embarazo, lactancia, disfunción renal o hepática severa, abuso excesivo de alcohol y donadores de sangre. En mujeres en edad fértil debe evitarse el embarazo hasta por 3 años luego de suspender el medicamento. ^(1, 7, 11, 14)

Son contraindicaciones relativas la ingesta frecuente de alcohol, diabetes mellitus, el uso de lentes de contacto, la historia de pancreatitis, dislipidemia, arterioesclerosis, niños. ^(1, 100)

Vigilancia

Antes de iniciar la terapia con acitretino, se deberá hacer una minuciosa historia clínica y un examen físico; los estudios de laboratorio pre-tratamiento deben incluir hemograma, glicemia, pruebas renales, hepáticas, colesterol, triglicéridos y prueba de embarazo (Tabla 27). ^(11, 100)

Durante el seguimiento se incluyen la glicemia, función hepática, función renal, triglicéridos, colesterol; antes del tratamiento y cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento y luego cada 6-12 semanas. Si hay elevaciones consistentes

Tabla 27. Esquema de vigilancia de los pacientes en acitretino						
	Semana 0	Semana 2	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Cada 6 - 12 semanas
Historia clínica	X	X	X	X	X	X
Examen físico (presión arterial)	X	X	X	X	X	X
Hemograma	X				X	X
Glicemia	X	X	X	X	X	X
Creatinina/nitrógeno de urea	X	X	X	X	X	X
Perfil hepático	X	X	X	X	X	X
Perfil lipídico	X	X	X	X	X	X
Urinálisis	X	X	X	X	X	X
Prueba de embarazo*	X		X	X	X	
Tuberculina (opcional)	X					
* La prueba de embarazo deberá repetirse hasta 2 años después de haber terminado el tratamiento						
Fuente: Menter A et al. ⁽¹¹⁾						

de pruebas hepáticas, renales y lípidos, deberá discontinuarse y vigilar hasta 3 meses después. Los pacientes más propensos a desarrollar dislipidemias son los diabéticos, los obesos y los que tienen antecedentes familiares de hiperlipidemia. ⁽¹¹⁾

El control hematológico debe hacerse cada 3 meses. Está totalmente prohibida la ingesta de cualquier bebida que contenga alcohol, durante el tratamiento con acitretino, ya que como este se convierte en etretinato, hay mayores efectos secundarios. ^(7, 11, 14, 16, 18)

Cuando se emplea en niños, deben realizarse controles radiológicos del esqueleto, dados los problemas que ocasiona, mayormente cierre prematuro epifisiario. Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento y al menos 1 año después de finalizado el mismo. ⁽¹⁰⁰⁾

Interacción con otros medicamentos

Incluye una larga lista, como otros retinoides sistémicos, suplementos de vitamina A, metotrexato, difenilhidantoína, preparaciones con progesterona, tetraciclinas y otros medicamentos que interfieren con el metabolismo del citocromo P450. El acitretino puede potenciar el efecto hipoglucémico de la glibenclamida. ⁽¹¹⁾

Tratamientos combinados

Algunos estudios clínicos han comprobado la reducción de los efectos secundarios y la obtención del control de la psoriasis, cuando se usa terapia combinada. ⁽¹⁰⁴⁾ La combinación de acitretino con UVB de banda ancha o PUVA, resulta en una mayor efectividad, mejor tolerancia, mayor conveniencia y quizás mayor seguridad que con la monoterapia de acitretino. ⁽¹⁰⁵⁾

La combinación con UVB de banda angosta es altamente efectiva en pacientes con psoriasis de difícil control. También puede combinarse con medicamentos tópicos y biológicos, con el fin de disminuir dosis y efectos colaterales. ^(106, 107, 108)

En pacientes con psoriasis tratados con PUVA y retinoides (isotretinoína, acitretino y etretinato), se reduce el riesgo de carcinoma de células escamosas, pero no altera significativamente la incidencia del basocelular. ^(7, 11, 109)

AGENTES BIOLÓGICOS

Utilizados en el tratamiento de la psoriasis, van dirigidos a puntos moleculares específicos de su patogenia, interfiriendo con diferentes procesos de señalización que llevarían a la activación indefinida del sistema inmune. Desde su introducción para el tratamiento de la artritis psoriásica en el año 2002 y, posteriormente, para la psoriasis en placas severa en 2004, se han sumado diferentes moléculas; se cuenta actualmente en nuestra región con tres agentes anti TNF (Etanercept, Infliximab y Adalimumab) y un agente que liga la subunidad p40 de la IL 12 e IL 23 (Ustekinumab), en vías de ser incorporado.

Indicaciones

Paciente con psoriasis moderada a severa, según las definiciones previas, quien además presente:

- fracaso a la fototerapia o a las terapias sistémicas convencionales,
- intolerancia o efectos adversos a la fototerapia o medicaciones sistémicas convencionales,

- contraindicaciones absolutas a otras terapias,
- riesgo aumentado de desarrollar toxicidad por comorbilidades coexistentes,
- alteración moderada a severa en la calidad de vida e
- imposibilidad de cumplimiento de tratamientos propuestos.
-

Pacientes con circunstancias excepcionales de alto impacto en los aspectos funcional y psicológico, como la afección de la cara, cuello, genitales, manos y pies, podrán considerarse candidatos a la terapia biológica, aun cuando no clasifiquen por el PASI o la superficie corporal, pero que presenten un DLQI mayor de 10 y alguno de los otros criterios expuestos.

La decisión de tratar con un agente biológico debe tomarse con la colaboración y el consentimiento del paciente, después de una explicación cuidadosa de los riesgos y beneficios.

ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

Se cuenta con dos anticuerpos monoclonales (Adalimumab e Infliximab) y una proteína de fusión que actúa como receptor soluble del TNF (Etanercept).

ETANERCEPT

Proteína de fusión sintetizada por ingeniería genética, compuesta de un dímero de la porción extracelular del receptor 2 del TNF (TNFR2) de 75KD (p75), unida al dominio Fc de la inmunoglobulina humana IgG₁. Se une en forma reversible al TNF soluble y trans-membrana; se une también a la linfoxina, aunque el significado biológico de esto aún no está claro.^(110, 111) Su eficacia en la psoriasis parece dosis dependiente, alcanzando a las 12 semanas de tratamiento un PASI 75 en 30%-38% de los pacientes con dosis de 25mg dos veces por semana, mientras que con 50mg dos veces por semana lo alcanzan entre 47% y 71%.^(112, 113, 114, 115, 116, 117, 118)

La respuesta clínica también mejora con el tiempo de tratamiento, alcanzando a las 24 semanas un PASI 75 en 59% con dosis continua de 50mg semanales desde el inicio, y en 78% con dosis de 50mg semanales luego de 12 semanas iniciales de 50mg dos veces por semana.^(112, 117) Se ha utilizado

también en forma intermitente, suspendiéndolo una vez alcanzada la mejoría clínica, esquema que podría ser de utilidad en nuestros países.^(119, 120)

La suspensión del etanercept luego de 24 semanas de terapia continua no ha mostrado rebote (rebote aquí se define como PASI de 125% del basal o desarrollo de psoriasis pustulosa generalizada o eritrodermica dentro de los tres meses de suspensión), con recidiva en un promedio de 91 días.⁽⁴⁾ Pueden desarrollarse anticuerpos contra etanercept en 1-18%, no neutralizantes, con poca pérdida de su eficacia a lo largo del tiempo.⁽¹²¹⁾

INFLIXIMAB

Anticuerpo monoclonal IgG₁ quimérico con 75% de su estructura humana y 25% de proteína murina. Tiene alta afinidad por el TNF soluble y trans-membrana y es capaz de causar lisis celular mediada por complemento o citotoxicidad dependiente de anticuerpo.⁽¹²²⁾ La respuesta es más rápida, y se alcanza a las 10 semanas de tratamiento un PASI 75 en 75-88% de los pacientes.^(123, 124, 125, 126)

Pueden desarrollarse anticuerpos anti-infliximab en 14-40%, asociado a pérdida de la eficacia y reacciones al momento de la infusión; debe utilizarse en forma continua y puede asociarse al metotrexato para reducir este efecto.^(127, 128)

ADALIMUMAB

Anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano, con alta afinidad por el TNF soluble y trans-membrana, impidiendo la interacción del TNF- α con los receptores de TNF de superficie p55 y p75. Es capaz de causar lisis *in vitro* de células que expresan TNF- α en su superficie, mediada por complemento.⁽¹²¹⁾ A las 12 semanas, un 53% a 76% de los pacientes alcanza un PASI 75, mientras que a las 16 semanas lo alcanzan de 71% a 80%.^(70, 129, 130, 131,) En terapia continua se mantiene el PASI 75, con disminución luego de 1 año de tratamiento en un 10%.⁽¹³⁰⁾

Se ha observado desarrollo de anticuerpos anti-adalimumab en 28% de los pacientes.^(127, 128) No se ha observado rebote al discontinuar adalimumab; se ha visto una leve pérdida de su eficacia a lo largo del tiempo, al igual que al reiniciarlo.^(130, 132)

ANTAGONISTA DE LA SUBUNIDAD p40

DE LA IL-12/23

USTEKINUMAB

Anticuerpo monoclonal IgG₁ completamente humano que se une a la subunidad p40 de la IL-12 e IL-23. Utilizando dosis de 45 mg, se alcanza un PASI 75 en 67%–68% de los pacientes a las 12 semanas, mientras que con dosis de 90 mg, se alcanza en 66–76%.^(133, 134, 135, 136) Hay estudios de seguridad por 5 años. No se ha observado rebote al suspender la terapia, y la recidiva se aprecia dentro de 15 semanas de suspensión del tratamiento.^(135, 136, 137, 138) Se ha observado desarrollo de anticuerpos anti-ustekinumab en 5.1% de pacientes a títulos bajos, aparentemente sin repercusión en la respuesta clínica.⁽¹³⁸⁾

Selección del paciente y vigilancia

Antes de iniciar la terapia biológica debe investigarse por antecedentes de procesos infecciosos, enfermedad cardiovascular, enfermedad desmielinizante, vacunaciones y embarazo.

Los agentes anti TNF presentan aumento en el riesgo de infecciones granulomatosas y oportunistas, como tuberculosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis y listeriosis, superior durante los primeros 6 meses de tratamiento.^(141, 142, 143) El riesgo de tuberculosis es mayor con los anticuerpos monoclonales.^(141, 142, 144)

Tabla 28. Características y propiedades de los agentes biológicos

	ETANERCEPT	INFLIXIMAB	ADALIMUMAB	USTEKINUMAB
Nombre comercial	Enbrel®	Remicade®	Humira®	Stelara®
Estructura molecular	Proteína de fusión de TNFR2 humano y región Fc de IgG ₁	Anticuerpo monoclonal IgG κ quimérico humano/murino	Anticuerpo monoclonal IgG κ completamente humano	Anticuerpo monoclonal IgG κ completamente humano
Especificidad de unión	TNF _s (+++), TNF _{tm} (++) ^s , LTα3, LTα2β tm	TNF _s (+++), TNF _{tm} (++) ^s	TNF _s (+++), TNF _{tm} (++) ^s	Subunidad p40 de la IL-12 e IL-23
Administración	Subcutánea	Intravenosa	Subcutánea	Subcutánea
Dosis inicial	50mg 2 veces por semana por 12 semanas	5mg/kg semanas 0, 2 y 6	80mg semana 0	45mg en < 100Kg; 90mg en > 100Kg semanas 0, 4
Mantenimiento	50mg por semana	5mg/ kg cada 6 – 8 semanas	40mg semana 1 y cada 2 semanas	45 – 90mg (según peso) cada 8 - 12 semanas
Eficacia (PASI 75) a las 12 semanas	47 – 71%	75 – 88%	53% – 76%	67 – 68% 66 – 76%
Vida media	3 días	8 – 10 días	10 – 20 días	15 – 30 días
Inducción de ANA	+	+++	+++	-
Efectos adversos más frecuentes	Reacción en el sitio de inyección	Reacciones de infusión	Reacción en el sitio de inyección	Reacción en el sitio de inyección
Principales riesgos	Tuberculosis y otras infecciones	Tuberculosis y otras infecciones	Tuberculosis y otras infecciones	Infección de vías respiratorias altas
Embarazo	Categoría B	Categoría B	Categoría B	Categoría B

Fuente: Smith CH et al,⁽¹¹³⁾ Tracey D et al,⁽¹³⁹⁾ Tzu J et al,⁽¹⁴⁰⁾ Sterry W et al.⁽¹¹⁸⁾

Debe descartarse la presencia de tuberculosis activa o tuberculosis latente mediante una evaluación clínica cuidadosa, radiografía del tórax y prueba cutánea de tuberculina con la técnica de intradermorreacción de Mantoux, o la prueba de determinación de la liberación de IFN- γ (QuantiFERON-TB Gold In-Tube).

isoniazida, con un esquema sugerido de 300mg diarios por 9 meses.⁽¹⁴⁹⁾ Podrá iniciarse la terapia biológica luego de 1 mes de tratamiento con isoniazida a criterio del médico tratante. La prueba de tuberculina deberá repetirse anualmente. En caso de tuberculosis activa, se preferirá completar el tratamiento antifímico antes de iniciar la terapia biológica.⁽¹³⁵⁾

	Semana 0	Semana 6	Semana 12	Cada 12 semanas	Anual
Historia clínica	X	X	X	X	X
Examen físico	X	X	X	X	X
Hemograma	X	X	X	X	X
Pruebas de función hepática	X	X	X	X	X
Perfil de hepatitis (B, C)	X				
Anticuerpos antinucleares	X				
VIH	X				
Tuberculina	X				X
Radiografía del tórax	X				
Prueba de embarazo	X				

Fuente: Modificado de Menter A et al.⁽⁸⁾

Aunque no existe un consenso sobre el seguimiento de los pacientes en terapia biológica, recomendamos la evaluación periódica de la función hematológica y las pruebas de funcionamiento hepático.

No existe evidencia concluyente sobre el riesgo aumentado de tumores en pacientes tratados con agentes biológicos, pero se sugiere vigilar el desarrollo de linfoma, tumores sólidos, melanoma y cáncer de piel no melanoma.^(150, 151, 152, 153, 154, 155) Debe evitarse el uso de agentes anti TNF en pacientes con diagnóstico de malignidad en los 10 años previos, a excepción de los tumores sólidos ya tratados exitosamente o del cáncer de piel no melanoma, en donde podrá utilizarse luego de 5 años.^(8, 156)

Luego de descartar tuberculosis activa, se interpretará la prueba de tuberculina sin tomar en cuenta el antecedente de vacunación BCG^(145, 146, 147) y se utilizará como punto de corte una induración de 5mm o más. En caso de induración menor de 5mm, se repetirá la prueba en 7–14 días, tomándose este último como resultado final (efecto empuje o prueba de dos pasos).^(144, 148) En caso de induración igual o superior a 5mm, se administrará profilaxis con

biológicos, pero se sugiere vigilar el desarrollo de linfoma, tumores sólidos, melanoma y cáncer de piel no melanoma.^(150, 151, 152, 153, 154, 155) Debe evitarse el uso de agentes anti TNF en pacientes con diagnóstico de malignidad en los 10 años previos, a excepción de los tumores sólidos ya tratados exitosamente o del cáncer de piel no melanoma, en donde podrá utilizarse luego de 5 años.^(8, 156)

Vacunas Permitidas					Vacunas no permitidas
Microorganismos enteros inactivos	Microorganismos fraccionados	Oligosacáridos/ Polisacáridos	Recombinante	Toxoide	Microorganismos vivos atenuados
Cólera	Cólera	Fiebre tifoidea IM	Hepatitis B	Difteria	BCG
Encefalitis centroeuropea	Gripe A (H1N1)	Hib	HPV	Tétano	Fiebre amarilla
Encefalitis japonesa	Gripe	Meningococo A		Tosferina	Fiebre tifoidea oral
Hepatitis A		Meningococo C			Parotiditis
Polio IM/SC		Neumococo			Rotavirus
Rabia					Rubeola
					Sarampión
					Varicela

Fuente: www.vacunas.org

Debe vigilarse el desarrollo de neuropatías desmielinizantes y síndromes neuropáticos periféricos; también, evitar el uso de anti TNF en caso de antecedente familiar en primer grado de esclerosis múltiple.^(157, 158)

Se ha reportado el desarrollo de anticuerpos antinucleares, incluidos anti ds-DNA, anti histona, anti-Sm, anti-ribonucleoproteínas hasta en 50% de los pacientes en tratamiento con infliximab, 12% con adalimumab y 11% con etanercept. Son raros los casos de síndrome lupus símil inducido por anti-TNF.^(128, 157)

Otros efectos adversos cutáneos han sido descritos con los agentes anti-TNF, tales como erupciones pápulo pustulosas, erupciones psoriasiformes, eccema, erupciones liquenoides, eritema multiforme, vasculitis, reacciones granulomatosas, erupciones papulosis linfomatoide símil, entre otros.^(159, 160)

Los agentes biológicos disponibles son categoría B en el embarazo. Aunque en general no se han asociado a un aumento en malformaciones congénitas o retardo en el crecimiento intrauterino, ha habido reportes de síndrome VACTERL (defectos vertebrales, ano imperforado, atresia esofágica con fístula traqueoesofágica y polidactilia).^(8, 161)

Vacunaciones

Antes de iniciar la terapia biológica, se ha sugerido la vacunación contra neumococo, influenza, hepatitis, papilomavirus humano y herpes zoster, tomando en cuenta el aumento en la incidencia y severidad reportada de ese último durante el tratamiento.^(156, 162, 163) Pueden utilizarse durante el tratamiento, vacunas con microorganismos enteros inactivos, fraccionados, oligosacáridos/polisacáridos, recombinantes y toxoides. Debe evitarse durante el tratamiento la vacunación con virus vivos o atenuados. Si es necesaria la vacunación con virus vivos, se recomienda suspender el agente biológico 3 meses antes y reiniciarlo al menos 2 semanas después de la vacunación.

Cambio de agente sistémico

Se recomienda suspender la terapia sistémica convencional por un período de 4 semanas antes de iniciar el agente biológico, a excepción del metotrexato que puede ser utilizado en conjunto.

En caso de transición biológico-biológico, se

sugiere suspender al agente antes por un período equivalente a 4 vidas medias.⁽⁴⁾

Se considerará falta de respuesta o fracaso terapéutico, si luego de 24 semanas de tratamiento con alguno de los 4 agentes mencionados no se alcance un PASI 50, o se mantenga una puntuación igual o superior a cualquiera de las que constituyen criterio de psoriasis moderada a grave, según lo definido anteriormente, o una respuesta insuficiente, según criterio conjunto del médico y el paciente.⁽²⁾

Cirugía

En caso de cirugía mayor electiva, se recomienda suspender el agente biológico en un periodo equivalente a 4 vidas medias, antes del procedimiento, lo que equivale a 2 semanas para el etanercept, 4-6 semanas para el infliximab, 6-8 semanas para el adalimumab y 8-16 semanas para el ustekinumab⁽⁴⁾ La terapia podrá ser iniciada 2 semanas luego de la cicatrización. En cirugías menores no es necesaria la suspensión.

DETECCIÓN Y VIGILANCIA DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON TERAPIA SISTÉMICA O BIOLÓGICA

Según la Organización Mundial de la Salud, hubo 8.8 millones de personas nuevas infectadas por tuberculosis a nivel mundial en el año 2010. La incidencia mundial de tuberculosis es de 128 casos/100,000 habitantes en 2010. En Centroamérica y el Caribe, 5 de los 7 países presentan alta incidencia de tuberculosis (\geq a 40 casos/100,000 habitantes).

Tabla 31. Incidencia de tuberculosis en Centroamérica	
País	Incidencia (casos por 100000 habitantes)
Guatemala	111
El Salvador	31
Honduras	65
Nicaragua	47
Costa Rica	18
Panamá	52
República Dominicana	90
Fuente: Paho.org, http://www.who/tb/country/en/index.html	

Los pacientes que sufren de psoriasis moderada a severa en nuestros países están en alto riesgo de sufrir diseminación de una tuberculosis, si no se les realiza el tamizaje adecuado para investigar tuberculosis activa o tuberculosis latente antes de administrarles terapia sistémica o terapia biológica (anti-TNF).

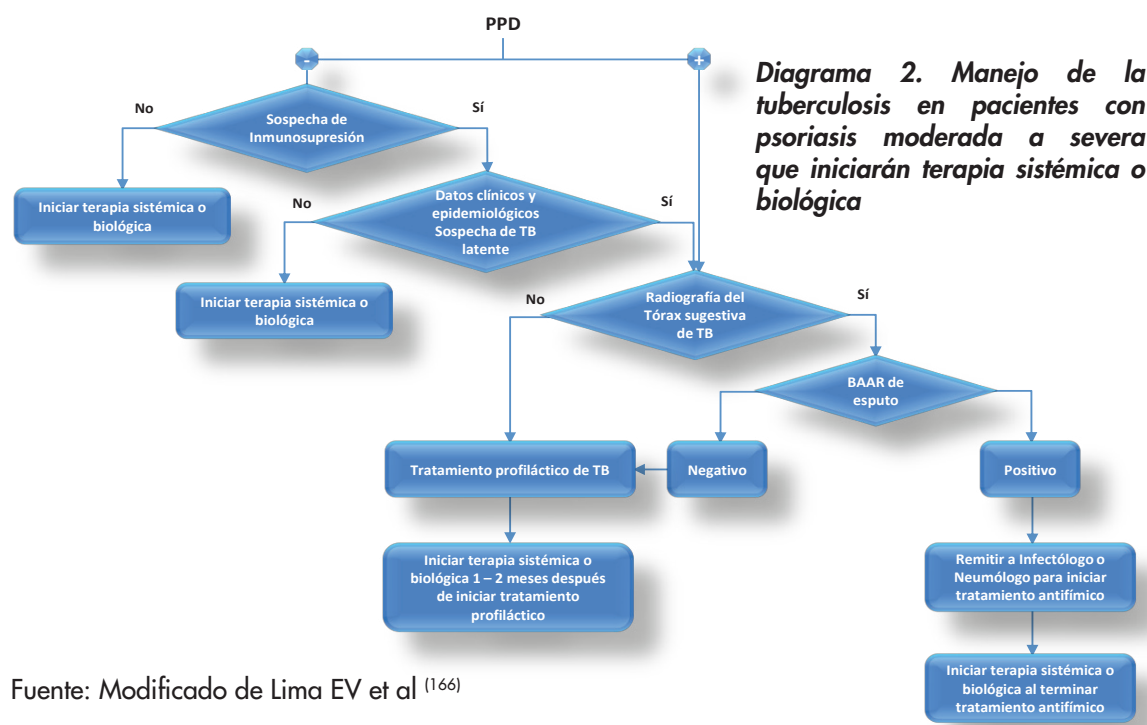
El TNF es una citoquina primordial en la respuesta inmune contra la tuberculosis; participa en la formación y mantenimiento del granuloma. El uso de agentes anti-TNF aumenta hasta 25 veces el riesgo de desarrollar la enfermedad.^(164, 165)

Guía diagnóstica de infección latente por tuberculosis y recomendaciones para la quimioprofilaxis

Luego de una revisión exhaustiva de diferentes guías de diagnóstico de infección latente y profilaxis de tuberculosis, las recomendaciones que más se adaptan a nuestro medio en pacientes con psoriasis de moderada a severa que iniciarán terapia sistémica o biológica son las siguientes:^(2, 14, 15, 16, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175)

- Historia clínica detallada que incluya lugar de nacimiento, exposición reciente o tratamientos previos de tuberculosis, y la consignación de otros riesgos como el abuso de alcohol o drogas.

- Radiografía del tórax.
- Prueba de tuberculina. La aplicación intradérmica de un derivado purificado proteico (PPD) del *Mycobacterium tuberculosis* en el antebrazo provoca una respuesta de hipersensibilidad retardada, que se leerá midiendo la induración a las 48–72 horas de la aplicación.⁽¹⁷⁶⁾ Es una prueba ampliamente utilizada en nuestro medio, pero tiene las desventajas de su baja especificidad en pacientes vacunados con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), lo que puede llevar a tratamientos profilácticos innecesarios con los riesgos que conlleva la toxicidad de los mismos, y su baja sensibilidad en pacientes inmunosuprimidos con resultados falsos negativos que llevan al riesgo de una reactivación o diseminación de la tuberculosis.⁽¹⁷⁷⁾ Recientemente se han desarrollado ciertos exámenes *in vitro* que miden la producción de interferón- γ por los linfocitos T estimulados por antígenos específicos del *M. tuberculosis* (QuantiFERON-TB Gold®, T-SPOT.TB®). Estos exámenes *in vitro* parecen presentar una mayor especificidad, ya que no dan resultados falsos positivos en los pacientes vacunados con BCG y parecen tener mayor sensibilidad que la PPD en los pacientes inmunosuprimidos.⁽¹⁷⁶⁾
- Luego de descartar tuberculosis activa, la interpretación de la prueba de tuberculina se



Fuente: Modificado de Lima EV et al⁽¹⁶⁶⁾

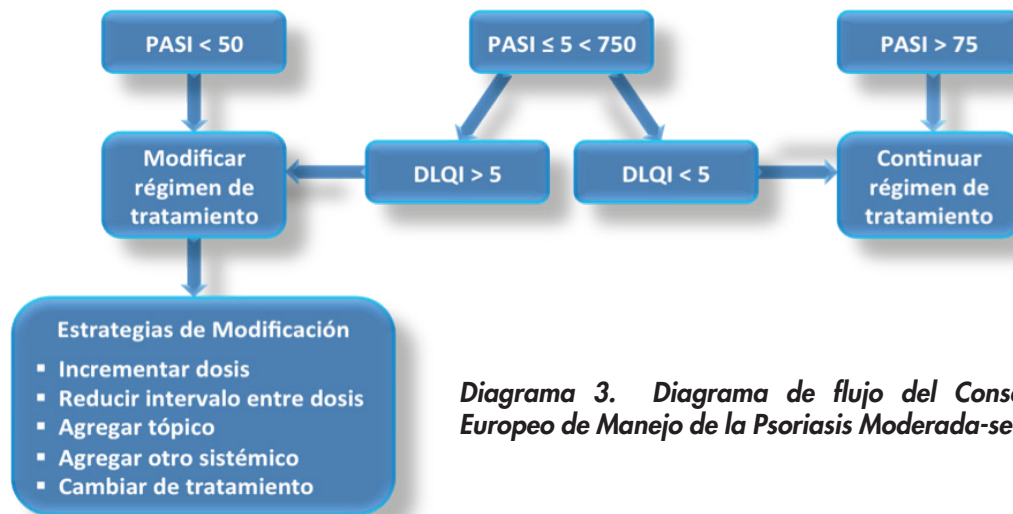


Diagrama 3. Diagrama de flujo del Consenso Europeo de Manejo de la Psoriasis Moderada-severa

Fuente: Morowietz U et al. ⁽³²⁾

hará sin tomar en cuenta el antecedente de vacunación BCG y se utilizará como punto de corte una induración de 5mm o más, similar a la norma en la terapia biológica. ^(146, 147, 177) En caso de induración menor de 5mm, se repetirá la prueba en 7-14 días, tomándose esta última medición como resultado final (efecto empuje o prueba de dos pasos). ^(144, 148) En caso de induración igual o superior a 5 mm, se administrará profilaxis con Isoniazida, con un esquema sugerido de 300mg diarios por 9 meses. ⁽¹⁴⁹⁾ Se puede iniciar la terapia sistémica o biológica al mes de haber iniciado el tratamiento profiláctico.

- En caso de sospecha o confirmación de tuberculosis activa, el paciente se referirá a un neumólogo y/o infectólogo para evaluación. El tratamiento sistémico o biológico se podrá administrar cuando haya completado el tratamiento antituberculoso. Si por la severidad de la psoriasis se necesita administrar terapia sistémica o biológica, se podrá iniciar a los dos meses de haber comenzado el tratamiento antifímico, previa evaluación por neumólogo y/o infectólogo. Los medicamentos recomendados en este caso son metotrexato, ciclosporina, ustekinumab o etanercept.

TERAPIA COMBINADA, ROTATIVA Y ESTRATEGIAS DE SECUENCIA

La psoriasis moderada a severa no siempre responde bien a la monoterapia, por lo que frecuentemente se prefiere el uso de más de un agente o modalidad terapéutica a la vez. Al elegir un tratamiento, debe considerarse no solo la eficacia, sino también sus efectos a largo plazo y el costo beneficio. Las monoterapias pueden eliminar las lesiones, pero pueden resultar más tóxicas.⁽¹⁷⁸⁾

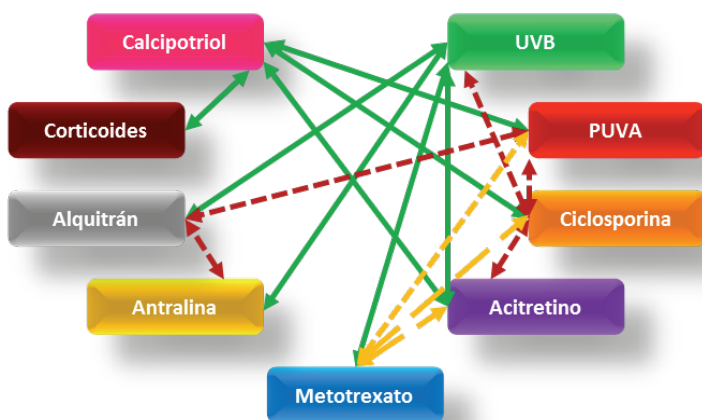
La terapia de combinación tiene como sustento la sinergia inter-medicamentosa, la posibilidad de reducir dosis, efectos adversos y abaratar costos. Deben tenerse muy presentes la interferencia en el metabolismo de los medicamentos y posibles efectos tóxicos. Existe evidencia de la superioridad de las terapias combinadas sobre la monoterapia en porcentajes variables que pueden, en algunos casos, alcanzar hasta el 100%.⁽¹⁷⁹⁾

Al indicar una selección particular de medicamentos, debe considerarse la severidad de la enfermedad, las expectativas del paciente, la facilidad del uso de los medicamentos, el costo-efectividad y las comorbilidades.⁽¹⁷⁸⁾

Terapia combinada

Uno o más agentes con acciones sinérgicas o complementarias son usados conjuntamente, lo que permite reducir la dosis y los efectos adversos y/o tóxicos.⁽¹⁸⁰⁾ Algunas combinaciones no son recomendadas (Diagrama 4).

Diagrama 4. Terapias de combinación



■ Recomendado ■ Precaución ■ Contraindicado

Fuente: Lebwohl M et al. ⁽¹⁸⁰⁾

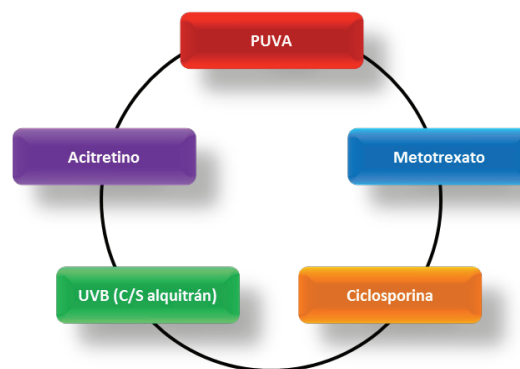
Indicaciones y ventajas:

- Falta de efectividad de la monoterapia.
- Menor grado de efectos acumulativos tóxicos.
- Menor grado de efectos indeseables.
- Sinergismo en los efectos terapéuticos.
- Posibilidades de diseño de terapia individual.
- Mejor adherencia al tratamiento.

Terapia rotativa

Las monoterapias se rotan cada 1 o 2 años, de modo que se minimizan sus efectos tóxicos acumulativos (Diagrama 5). En este sistema se tendrán agentes primarios y secundarios, con los cuales se podrá pasar de uno a otro.⁽¹⁸¹⁾ Los

Diagrama 5. Terapia de Rotación



Fuente: Modificado de Weinstein GD et al. ⁽¹⁸¹⁾

agentes primarios son metotrexato, acitretino, PUVA, UVB con o sin alquitrán, ciclosporina.⁽¹⁸²⁾

Entre los agentes secundarios hay medicamentos no siempre al alcance de los dermatólogos, como la hidroxiurea, sulfasalazina y la 6-tioguanina, por lo que se prefiere la rotación entre los agentes primarios.⁽¹⁸³⁾

Terapia secuencial

Utiliza agentes específicos en una secuencia deliberada que permite minimizar efectos tóxicos y/o adversos (Tabla 32). Se trata de tres pasos:

- Fase de aclaramiento con agente de acción rápida.
- Fase transicional con ambos agentes, que permite reducir el aclarante.

Tabla 32. Terapia secuencial			
Fase 1	Fase 2	Fase 3A	Fase 3B
Ciclosporina 5mg/kg/d	Ciclosporina + Acitretino Mantener ciclosporina mientras se introduce y maximiza dosis de acitretino	Acitretino Mantenimiento	Acitretino + UVB o PUVA Mantener con Acitretino y UVB o PUVA
Mes 0 - 1	Mes 2 – 3	Luego del mes 7	Luego del mes 7 (si es necesario)
	Luego disminuir gradualmente hasta eliminar ciclosporina		
	Mes 4 - 7		
Fuente: Koo J. ⁽¹⁷⁴⁾			

- Fase de mantenimiento, en donde se emplea el medicamento con mejor perfil de seguridad que puede asociarse a otra terapia.⁽¹⁸⁴⁾

Fototerapia

Se ha empleado en conjunción con diversos agentes. PUVA tiene mayor riesgo de desarrollo de carcinoma epidermoide cuando se emplea junto con metotrexato o ciclosporina; el riesgo disminuye cuando se emplea con retinoides. También existen reportes de mayor riesgo de melanoma.

La fototerapia se puede combinar con agentes biológicos, con riesgo de fototoxicidad y fotocarcinogénesis. Algunos estudios reportan aumento en la incidencia de cáncer no melanoma.

La combinación con acitretino puede permitir disminuir el número de sesiones al aumentar la respuesta, en particular la asociación con PUVA, con datos no muy consistentes con la NB-UVB.^(185, 186)

Metotrexato

Además de fototerapia, también está aprobado su uso concomitante con infliximab, etanercept y adalimumab, ya que previene la producción temprana de anticuerpos.

Una combinación que debe ser utilizada con precaución es la de metotrexato y ciclosporina, con eficacia particular en las formas pustulosas, en dosis que varían de 7.5-15mg/semana de metotrexato y 3 mg/kg/d para ciclosporina.⁽⁸⁵⁾

Ciclosporina

Debido al riesgo de nefrotoxicidad, no debe ser empleado en terapia continua por tiempo prolongado, con límite de 1 año en las guías norteamericanas y 2 años en las británicas. Existe, además, el riesgo de linfoma, malignidades internas y cutáneas, así como infecciones. Es preferible su uso en la terapia rotacional.⁽⁸⁵⁾ Existen muy escasos reportes de su conjunción con biológicos.

Acitretino

Es uno de los agentes primarios en terapia rotacional, y aunque aisladas, existen pocas publicaciones de su uso con biológicos como el etanercept, a dosis de 25 mg semanales y acitretino, a razón de 0.4 mg/kg/d. Son menos las publicaciones de su asociación con adalimumab.

El uso en conjunto con PUVA ha tenido éxito en algunos casos de psoriasis recalcitrante.^(185, 187)

Combinación o rotación de agentes biológicos

No está contemplado el uso de dos o más agentes biológicos de forma simultánea. En caso de falta de respuesta o falla terapéutica, puede considerarse el cambio a otro agente biológico.

Tabla 33. Agentes empleados en las terapias combinadas o de rotación

Terapia	Tipo	Eficacia aclaramiento	Eficacia mantenimiento	Toxicidad	Tiempo límite	Vigilancia
Acitretino	Sistémico	++	+++	+ Teratogénico, queilitis, hiperlipidemia	Indefinido	Examen físico, hemograma, transaminasas, perfil de lípidos
UVB	Fototerapia	++/+++	++	- Quemadura	Indefinido	No necesaria
PUVA	Fotoquimioterapia	+++	++/+++	+ Carcinoma epidermoide, melanoma (?)	Indefinido	Examen físico, riesgo dosis acumulativo, malignidades piel
NB-UVB	Fototerapia	++/+++	++	- Quemadura	Indefinido	No necesaria
Ciclosporina	Sistémico	+++	--	+ Nefrotoxicidad, hipertensión arterial	1 – 2 años	Examen físico, hemograma, función hepática y renal, lípidos, magnesio, ácido úrico
Metotrexato	Sistémico	+++	++	+++ Toxicidad de la médula ósea, fibrosis hepática	Indefinido según resultados biopsia hepática	Examen físico, hemograma, función hepática y renal, biopsia según dosis acumulada

Fuente: Modificado de Lebwohl M et al. ⁽¹⁷⁸⁾

LOCALIZACIONES ESPECIALES

Piel cabelluda

Puede ser un reto terapéutico. Un 80% de los pacientes con psoriasis reportan algún grado de afección, y un 2% presenta compromiso exclusivo, con un alto impacto negativo en la calidad de vida. ^(188, 189)

Se considera leve cuando afecta menos del 50% de la superficie, y/o los síntomas acompañantes como eritema, descamación, prurito, grosor, son mínimos. Las formas moderadas también afectan menos del 50% de la superficie, pero los signos y síntomas serán moderados. Finalmente, las formas severas incluyen afección en más del 50% de la superficie, con eritema, descamación, grosor y pruritos severos. ⁽¹⁸⁹⁾

Alquitrán de hulla. Tiene propiedades anti-proliferativa y anti-inflamatoria. Se utiliza cada vez con menor frecuencia por su olor y efecto cosmético desagradable.

Ácido salicílico. Con efecto exfoliante en concentraciones del 2 - 3%. ⁽¹⁹¹⁾

Corticoides tópicos. En vehículos acuosos pueden ser aplicados sin resultar irritantes. Se dispone de dipropionato de beclometasona, betametasona y prednisolona, entre otros. La espuma de valerato de betametasona 0.12% por 4 semanas es el agente más eficaz en el tratamiento de dicha área. ^(192, 193) No se recomienda su uso a largo plazo.

Derivados de la vitamina D₃ (calcipotriol). En asociación con betametasona dipropionato presenta gran eficacia, en presentación en gel, con pocos efectos adversos y muy buena tolerancia. ⁽¹⁹⁴⁾

Ditranol o antralina 0.1-3%. En vehículos en aceite, resulta eficaz en las formas resistentes, a pesar de teñir la ropa y la piel cabelluda. ⁽¹⁹⁵⁾

Imidazoles (ketoconazol). Particularmente en champú, útil para controlar el crecimiento excesivo de la *Malassezia* spp, que puede provocar mayores brotes y resistencia al tratamiento.

Puede precisarse de agentes exfoliantes o descamativos, como el **Ácido Salicílico 5-10%** antes de la terapia con esteroides u otro producto. Otros agentes incluyen la **Urea 10-40%** y **Ácido Láctico 10%** como humectantes. ⁽¹⁹⁶⁾

Tabla 34. Estrategias de transición para las terapias sistémicas

Ciclosporina inicial para pasar a acitretino

- Agregar dosis baja de acitretino (10-25 mg/d o 25 mg/interdiarios) hasta dosis total.
- Disminución gradual de ciclosporina en 3 meses.
- Incremento gradual acitretino según respuesta.
- Vigilancia estrecha de lípidos.
- Mantenimiento con acitretino.

Metotrexato inicial para pasar a acitretino

- Disminuir metotrexato en 2-3 meses.
- Agregar acitretino cuando la dosis de metotrexato se encuentre en 7.5 mg, por dos meses.
- Vigilancia hepática estrecha.

Metotrexato inicial para pasar a ciclosporina

- Iniciar con dosis baja o total de ciclosporina dentro del régimen de metotrexato. Disminución inmediata de dosis de metotrexato si la misma es alta.
- Continuar con ciclosporina según respuesta del paciente.
- Disminuir o discontinuar ciclosporina tras aclaramiento.
- Vigilancia estrecha de función renal, valores sanguíneos.

Fototerapia inicial para pasar a acitretino

- Disminuir fototerapia en 50% de la dosis una semana tras iniciar acitretino.
- Dosis pueden ser aumentadas si no ocurre fototoxicidad. Iniciar acitretino a dosis de 10-25 mg/d.
- Incremento gradual de acitretino hasta que el paciente tenga respuesta efectiva; por lo general, 25 mg son adecuados.
- Mantener acitretino.
- Ambos agentes pueden ser administrados en dosis totales concomitantemente.
- El acitretino puede ser disminuido gradualmente o suspendido de manera abrupta.
- Vigilancia estrecha de lípidos.

Acitretino inicial para pasar a metotrexato

- Ambos pueden ser administrados en dosis totales.
- El acitretino puede ser disminuido gradualmente o suspendido de manera abrupta.
- Vigilancia estrecha de la función hepática.

Ciclosporina inicial para pasar a metotrexato

- Iniciar con baja dosis metotrexato en régimen de ciclosporina.
- Continuar con metotrexato hasta obtener respuesta del paciente. Disminuir o discontinuar ciclosporina tras aclarar.
- Vigilancia estrecha de la función renal, valores sanguíneos.

Acitretino inicial para pasar a fototerapia

- Iniciar fototerapia a 50% dosis total.
- El acitretino puede ser disminuido o suspendido abruptamente tras aclarar.

Fuente: Modificado de Lebwohl M et al. ⁽¹⁷⁸⁾

Tabla 35. Agentes tópicos para la psoriasis de la piel cabelluda

Medicamento	Reacción adversa droga - específica	Toxicidad por exposición sistémica	Irritación	Reacción alérgica	Crecimiento del cabello	Categoría en el embarazo
Corticoides	Eritema, atrofia telangiectasia	Supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, síndrome de Cushing, glaucoma	Moderada; eritema, descamación, exfoliación, escozor, quemazón, prurito	Rara	Hipertrichosis	C
Análogo de vitamina D	Irritación, efecto en el metabolismo del calcio	Hipercalcemia	Frecuente; eritema, prurito, escozor, quemazón, piel seca	Muy rara	Ninguno	C
Ácido salicílico	Ninguna	Salicilismo	Leve; ardor, quemazón, piel seca, descamación, exfoliación	Sí, si se inhala o se ingiere	Ninguno	C
Alquitrán de hulla	Fototoxicidad, reacción pustulosa	Captación dérmica de hidrocarburos policíclicos aromáticos, carcinogenicidad	Leve escozor	Pacientes sensibles a otros alquitranes	Ninguno	C
Disulfuro de selenio	Sequedad del cabello y piel cabelluda, decoloración	Absorción no significativa en piel cabelluda intacta	Leve a moderado	Ninguna	Efecto antimicrobiano puede causar pérdida del cabello	C
Ketoconazol	Ninguna	Ninguna	Irritación, picazón, escozor	Sí; puede causar erupción o dificultad respiratoria	Posibles cambios en la textura, color y cantidad	C
Fuente: Ortonne JP et al. ⁽¹⁸⁹⁾						

Fototerapia. Se reserva para casos refractarios a tratamiento, con UVB empleada con un instrumento a modo de peine.

Metotrexato. Solo en casos recalcitrantes, en particular en lesiones que se encuentren muy diseminadas. Las dosis empleadas varían de 0.2 a 0.4mg/kg/semana, con buenos resultados entre 3 y 6 semanas.⁽¹⁹⁶⁾

Terapia biológica. Utilizada, en particular, en los casos diseminados. Se han visto buenos resultados con etanercept e infliximab.^(197, 198, 199)

Las terapias tienen dos fases, la Inducción, 2-4 semanas, que iniciarán con derivados de la vitamina D₃, o bien esteroides de alta potencia, según el grado de afección y/o el uso de agentes exfoliantes previos, fototerapia o uso de agentes sistémicos. Es seguida por la terapia de mantenimiento, necesaria según ocurran los síntomas, sea intermitente o

continua.⁽¹⁸⁹⁾

Pliegues o flexuras

Debido a sus características de fácil irritación, maceración y contaminación, se han empleado agentes antimicrobianos, en combinación con los esteroides tópicos, que pueden ser empleados bajo oclusión o junto a vehículos como el óxido de zinc.⁽²⁰⁰⁾

Entre los derivados de la vitamina D₃, el calcipotriol en gel o crema, solo o acompañado de betametasona, permanece como primera línea de manejo, seguido por los inhibidores de la calcineurina, tacrolimus 0.03-0.1%, y en menor grado pimecrolimus 1%, con amplio rango de tolerabilidad y buenos resultados.⁽²⁰¹⁾

Cara

Se utilizan los esteroides tópicos de mediana a baja potencia y en ciclos cortos, aunque se han

Tabla 36. Manejo de la psoriasis de la piel cabelluda				
Terapia de primera línea				
Ácido salicílico / urea Esteroides tópicos (uso corto)/calcipotriol Ditranol/Antralina Champús/Pomadas de alquitrán de hulla/tazaroteno Terapia combinada				
Terapia de segunda línea (enfermedad recalcitrante o severa)				
Fototerapia Agentes sistémicos (metotrexato, acitretino, ciclosporina) Agentes biológicos				
Fuente: Sanjeev H. ⁽¹⁹⁰⁾				

encontrado mejores respuestas con el calcipotriol 3µg dos veces al día. ⁽²⁰²⁾ También han sido utilizados los inhibidores de calcineurina, como el pimecrolimus 1% y el tacrolimus 0.03-0.1%, con buena respuesta. ⁽²⁰³⁾

Puede estar exacerbada por factores microbianos, con sobrepoblación de *Malassezia* spp y *Candida* spp, en particular en pacientes con infección por el VIH, al igual que factores fotosensibilizantes. Los agentes antimicrobianos pueden indicarse en ocasiones como profilácticos. ⁽²⁰⁴⁾

El factor fotosensibilizante se manejará con filtros, pantallas, protección física; se recomienda la humectación constante del área.

Existe poca evidencia en cuanto al uso de la fototerapia y de agentes sistémicos como metotrexato, ciclosporina y acitretino.

Tabla 37. Manejo de la uña con psoriasis				
Lesiones psoriásicas en pocas uñas – Terapia tópica				
Afección de la matriz ungueal <ul style="list-style-type: none"> Esteroides intralesionales Tazaroteno Esteroides superpotentes 				
Afección del lecho ungueal <ul style="list-style-type: none"> Calcipotriol + esteroides Tazaroteno Ciclosporina 				
Lesiones psoriásicas en muchas uñas – Terapia sistémica				
Afección del lecho o matriz ungueal <ul style="list-style-type: none"> Infliximab Retinoides 				
Fuente: Sanjeev H. ⁽¹⁹⁰⁾				

Uñas

Por lo general, son indicadoras del avance de la enfermedad; se encuentran comprometidas en 50-80% de los pacientes. Pueden verse afectadas junto a la piel cabelluda en cerca de un 90% de pacientes, y como afección única en 5-10%. ⁽²⁰⁵⁾ La respuesta terapéutica dependerá del lugar de afección. La severidad del compromiso ungueal no se correlaciona con la gravedad ni distribución de la psoriasis en la piel, pero sí con su duración.

Existe asociación entre el desarrollo de lesiones ungueales y artropatía, con mala respuesta terapéutica. El índice de severidad ungueal o NAPSÍ permite establecer el grado de afección ungueal y la respuesta al tratamiento. ⁽²⁰⁶⁾

Tabla 38. Psoriasis ungueal. Infiltración con esteroides				
Signo	Localización	Sitio inyección	Probabilidad éxito	Anestesia local
Hoyuelos (<i>pitting</i>)	Matriz proximal	Pliegue ungueal proximal	Moderada	Depende del paciente
Estrías superficiales	Matriz proximal y lecho ungueal	Pliegue ungueal proximal	Alta	Depende del paciente
Engrosamiento plato ungueal	Matriz	Surco ungueal proximal profundo	Alta	Si
Hiperqueratosis ungueal	Lecho ungueal	Lecho ungueal	Alta	Si
Onicosis	Lecho ungueal	Lecho ungueal	Moderada	Si
Atrofia	Matriz	Probablemente no es útil	Baja	--
Fuente: de Becker DAR et al. ⁽²⁰⁷⁾				

Tabla 39. Cuidados generales y cosméticos de la uña en psoriasis

<p>Recomendado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uñas cortas • Cepillado suave • Calzado adecuado • Guantes para evitar exposición a sustancias químicas o traumatismos
<p>Permitido</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aplicación de barnices especiales para disimular los hoyuelos • Uso ocasional de uñas postizas
<p>Desaconsejado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remoción de la cutícula con exposición de la lúnula • Extracción de astillas de uña en casos de onicolisis • Aplicación de uñas esculpidas • Uso de quitaesmaltes con acetona
<p>Fuente: Allevato M. Psoriasis Ungueal. ATD Paraguay, 2007</p>

Si existe infección micótica asociada debe ser tratada inicialmente, ya que la misma mantiene un estado inflamatorio, que a su vez perpetúa y exacerba la lesión ungueal por psoriasis.

Esteroides tópicos. No existe un consenso en cuanto a su uso. El empleo de esteroides de potencia media o alta y en oclusión, mejora la inflamación de la matriz⁽²⁰⁷⁾. La hiperqueratosis y la onicolisis se han manejado con cierto éxito con el calcipotriol, aplicado en oclusión; este medicamento también ha demostrado eficacia en el manejo de la afección del lecho ungueal.⁽²⁰⁸⁾

Tazaroteno. En gel al 0.1% ha mostrado eficacia en la onicolisis, pero requiere unas 24 semanas; puede ser empleado en conjunción con esteroides o con UVB de banda estrecha.⁽²⁰⁹⁾

Antralina o ditranol. Es utilizado en oclusión con muy buenos efectos, pero deja una coloración pardo amarillenta que no gusta al paciente.⁽²¹⁰⁾

Inhibidores de la calcineurina, tacrolimus, pimecrolimus. Precisan de mayores estudios, pero cada día se emplean más como sustitutos o ahorradores de esteroides.^(211, 212)

Esteroides intralesionales. Se prefiere el **Acetonido de Triamcinolona** 10mg/ml, previa anestesia digital, infiltrando en cada uno de 4 puntos del aparato ungueal 0.1 ml, con frecuencias semanales o mensuales, por no menos de 3 o 4 semanas.⁽²¹³⁾

Fototerapia y fotoquimioterapia. Tienen poco efecto; se ha empleado la PUVA seguida de UVA.

Ciclosporina. A dosis de 3-5mg/kg/d se consigue un aclaramiento del 45 al 60%.⁽²¹⁴⁾

Acitretino. A dosis de 0.3-0.5mg/kg/d ha sido utilizado en la forma pustulosa y la hiperqueratosis subungueal.

Terapia biológica. Tiene un impacto muy positivo. El **Infliximab** ha demostrado ser el agente más eficaz en el aclaramiento de las lesiones ungueales, con mejoría del NAPSÍ en corto tiempo, con algunos reportes de mejoría en pacientes bajo tratamiento con **Adalimumab** y **Etanercept**.^(215, 216, 217, 218, 219)

Los pacientes con infección VIH/SIDA mejoran la afección ungueal una vez inician el tratamiento anti-retroviral de gran actividad.

Palmo plantar

Esteroides. De inicio se prefiere la terapia tópica, preferiblemente la combinación de esteroides con ácido salicílico o con calcipotriol. No debe combinarse nunca el ácido salicílico con calcipotriol ya que lo inactiva; asimismo, bloquea la penetración de la UVB.⁽²²⁰⁾ Los esteroides se emplean en altas concentraciones y por pocas semanas, junto al **Calcipotriol**, en dosis de 50 µg/mg, ya sea en forma oclusiva o no; es efectivo a las 6 semanas de uso continuo.⁽²²¹⁾

Alquitrán de hulla 1-5%. En combinación con óxido de zinc, vaselina simple o ácido salicílico 5-10% es efectivo y de poco costo, con efecto anti-inflamatorio, antipruriginoso y antimicótico.⁽²²¹⁾

Antralina. En concentraciones de 1%, aplicada en oclusión por 2 horas; tras remoción, el uso de ácido salicílico con esteroides ha mostrado excelentes resultados.⁽²²²⁾

Metotrexato. Utilizado en formas severas. Las dosis empleadas varían de 0.2-0.4mg/kg/semana, con buenos resultados entre 3 y 6 semanas.⁽⁵²⁾

Acitretino. Efectivo luego de 3 a 6 meses de uso continuo, en dosis que varían de 5 a 10 mg/d en dosis única.⁽²²³⁾

Ciclosporina. Administrada en dosis de 2.5-5mg/kg/d, dos dosis diarias, o 1.5-1mg/kg/d cuando existen hipertensión.⁽²²⁴⁾

Fototerapia. Incluye la PUVA con 8-MOP y los baños de PUVA, seguidos por UVA, 2 o 3 veces por semana, con mejores respuestas que la UVB de banda estrecha.⁽²²⁵⁾

Terapia biológica. Utilizada en caso de enfermedad diseminada y refractaria a otras terapias. El **Etanercept** a dosis de 50 mg dos veces por semana en tres semanas muestra buenos resultados.⁽²²⁶⁾ Hay pocos reportes del uso de **Infliximab**, en dosis de 5 mg/kg cada dos semanas.⁽²²⁷⁾

SITUACIONES ESPECIALES

Infancia

Representa el 4.1% de las dermatosis que ocurren en menores de 16 años.⁽²²⁸⁾ La edad media de inicio en niños de 0 a 18 años es de 7 a 10 años.⁽²²⁹⁾ Una historia familiar de psoriasis es un predictor confiable de inicio temprano de la enfermedad.⁽²³⁰⁾ Entre 27 y 45% de los pacientes refieren el inicio de la psoriasis en la infancia, antes de los 16 años y es más frecuente la remisión espontánea que en adultos.⁽²³¹⁾

La forma más común es la psoriasis en placas en un 90%, al igual que ocurre en adultos, en tanto que la psoriasis *guttata* puede variar del 9 al 40% según la población estudiada, pero por lo general se expresa de forma aguda.^(232, 233) Las formas pustulosas son infrecuentes, al igual que las eritrodermicas. Es más frecuente la afección de la piel cabelluda como lesión única en cerca del 33.6%.⁽²³⁴⁾ Muchas veces la enfermedad debuta como una dermatitis del pañal que no responde a tratamientos clásicos. Entre un 25 y 40% de los niños presentarán psoriasis ungueal, frecuentemente contaminadas por infecciones fúngicas.⁽⁷³⁾

Es indispensable explicar a los padres el curso crónico y recurrente de la enfermedad. Por lo general, esta es altamente pruriginosa, por lo que puede confundirse muchas veces con algunas formas de atopía.⁽²³⁵⁾ Traumas mecánicos e irritativos, infecciones y otras dermatosis inflamatorias, estrés psicológico, uso de tabaco y consumo de alcohol y otras sustancias por los adolescentes actúan como factores precipitantes.⁽²³⁵⁾

Diagrama 6. Diagrama de flujo en el tratamiento de la psoriasis infantil



Fuente: de Jager MEA et al.⁽⁵¹⁾

Tabla 40. Indicaciones de terapia sistémica en la población pediátrica

Psoriasis moderada a severa Psoriasis con afección de grandes superficies Pobre respuesta o intolerancia a la terapia tópica o fototerapia Artropatía Psoriasis pustulosa Eritrodermia psoriásica Psoriasis productora de discapacidad (manos, pies, cara)
--

Fuente: SOLAPSO⁽¹⁸⁾

La terapia tópica es muy semejante a la empleada en adultos, teniendo en cuenta que la piel del niño posee una mayor superficie y mayor capacidad de absorción y de desarrollar efectos indeseables. Se emplean esteroides tópicos, derivados del alquitrán de hulla o coaltar, ditranol o antralina, ácido salicílico, retinoides tópicos como el tazaroteno, derivados de la vitamina D₃, inhibidores de la calcineurina (pimecrolimus, tacrolimus). Es muy beneficioso el uso de emolientes e hidratantes para restaurar la barrera cutánea.^(233, 236)

Esteroides tópicos. En niños son efectivos el **Halobetasol 0.05%** en crema y el **Propionato de Clobetasol 0.05%** en emulsión, con pocos efectos adversos en terapias de dos semanas.⁽²³⁷⁾

Análogos de la vitamina D₃. Calcipotriol solo o acompañado de betametasona tiene buenos resultados. No hay estudios de seguridad en menores de 6 años.

Tacrolimus 0.01%. Muy efectivo y seguro en el manejo de las lesiones de cara e intertriginosas.⁽²³⁸⁾

Ditranol o Antralina. En bajas concentraciones (0.016-0.0625%), en cortos períodos, puede ser muy útil y con pocos efectos indeseables.⁽²³⁹⁾

Fototerapia. La psoriasis infantil en gotas o en placas puede ser manejada con NB-UVB, fotoquimioterapia (PUVA), UVB; la primera es mejor tolerada y la de menores efectos adversos.⁽²⁴⁰⁾

Terapia sistémica. Debe ser dirigida por un dermatólogo experto, debido al alto riesgo de efectos indeseables y por el efecto acumulativo en los niños. Antes de la terapia es imprescindible el manejo de infecciones asociadas, como el caso de la psoriasis en gotas y la presencia de estreptococo.

Terapia radiante. Se encuentra aquí la helioterapia, NB-UVB, PUVA, baño de PUVA. Será escogida cuidadosamente entre pacientes que muestren una afección de superficie corporal mayor de 15-20%, refractariedad al tratamiento, o enfermedad difusa.⁽²⁴¹⁾

Metotrexato. Es el agente más empleado en esta población, con dosis de 0.2 a 0.4 mg/kg/semana, con reducción progresiva al lograr los efectos buscados. Los efectos indeseables se producen con una dosis total mayor de 1.5 g, por lo que su uso a largo plazo contempla la biopsia hepática. Se aconseja el uso parenteral, ya que la dosis oral puede ser inadecuada en cuanto a absorción y por sus efectos indeseables de náusea y vómitos.^(71, 72) Es un medicamento que en buenas manos es seguro y exitoso para el manejo de las crisis agudas, con una contraindicación relativa de obesidad con hepatopatía no alcohólica.⁽⁷²⁾

Ciclosporina. Produce remisión tras unas 4 semanas de uso continuo; a largo plazo mejora la afección ungueal y articular. Las dosis pediátricas son de 2.5-5 mg/kg en dosis divididas dos veces al día; tras lograr respuesta clínica, se debe disminuir la dosis de forma progresiva. La absorción, distribución tisular y eliminación es diferente en niños, por lo que se precisan de mayores dosis, lo

que equivale a mayor riesgo de toxicidad.⁽²⁴²⁾

Retinoides. Pueden ser empleados en niños en la psoriasis eritrodérmica, pustulosa o formas graves en placas con mala respuesta.

Acitretino. Debe ser usado en dosis no mayores de 0.5-1 mg/kg/d, iniciando con 0.3 mg/kg/d, para limitar sus efectos tóxicos, como es el retraso en el crecimiento por el cierre temprano de las epífisis y la anticoncepción en adolescentes femeninas por sus efectos teratogénicos.⁽²⁴³⁾

Agentes biológicos. Aunque su experiencia se basa primordialmente en otras enfermedades, se han empleado en el manejo de esta patología. No hay guías definitivas para el uso de agentes biológicos en la población pediátrica. **Etanercept** está aprobado en niños mayores de 7 años para tratamiento de psoriasis severa, aunque se emplea desde los dos años de edad en el manejo de artritis juvenil poliarticular.⁽²⁴⁴⁾ La dosis empleada es de 0.8 mg/kg hasta una dosis máxima de 50 mg una vez por semana vía subcutánea con buenos resultados y buena tolerancia.⁽²⁴⁵⁾ Existen pocos reportes de **Infliximab**, pero con buenos resultados, lo que promete ser un agente a tomar en cuenta en psoriasis pustulosa y generalizada en niños; sin embargo se requieren más estudios.⁽²⁴⁶⁾

Embarazo

La activación de los linfocitos T y liberación de citoquinas en el embarazo puede provocar una disfunción endotelial materna y complicar su curso. Existe disminución en el número de células CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, así como desregulación de la actividad humoral.^(247, 248, 249) Alrededor de 55% de casos de psoriasis pueden mejorar durante el embarazo, mientras que un 21% no cambia y un 23% empeora.⁽²⁵⁰⁾

Se ha observado presencia de bajo peso al nacer y mayor desarrollo de complicaciones, dadas las comorbilidades.⁽²⁵¹⁾

Agentes tópicos. Se emplean corticoides en las formas leves; las formas moderadas a severas plantean un verdadero reto. Aunque se ha utilizado el calcipotriol, su uso no está aprobado en el embarazo.

Fototerapia. Se recomienda el uso de UVB de banda estrecha en las formas diseminadas con o sin esteroides, emolientes o inmunomoduladores.

Ciclosporina. Existen reportes aislados de su uso durante el embarazo, en dosis de 5-10 mg/kg/d, con escasos efectos adversos, pero está contraindicada en la lactancia.^(252, 253)

Esteroides orales. Son la terapia recomendada para la psoriasis pustular del embarazo.⁽²⁵⁴⁾

Agentes biológicos. Existen reportes aislados del uso de adalimumab, etanercept e infliximab durante el embarazo.^(255, 256, 257) Con adalimumab se han reportado anomalías congénitas, mientras que con el etanercept se ha descrito el síndrome VACTERL (anormalidades vertebrales, atresia anal, defectos cardíacos, traqueoesofágicos, renales y de extremidades).⁽²⁵⁸⁾ Con el infliximab se reportan prematuridad y muerte neonatal por hemorragia cerebral y casos esporádicos de anomalías.⁽²⁵⁹⁾

Ancianos

La prevalencia de psoriasis en este grupo puede elevarse hasta 3.9% en algunas poblaciones. A ello se le suma un aumento en las comorbilidades, así como complicaciones propias del envejecimiento, lo cual dificulta la tarea del manejo. Sin embargo, se considera que la clínica de la psoriasis en ancianos puede ser de curso más leve que en la edad media.⁽²⁶⁰⁾ Alrededor de 5-8% presentará algún signo de artritis psoriásica que aumentará con los años de vida.⁽²⁶¹⁾ Por otro lado, hay mayor riesgo de afección de flexuras, en particular si son obesos, lo que puede conllevar a mal manejo, ya que hay maceración, trauma constante y reinfecciones bacterianas y micóticas.

Antes de iniciar la terapia, se deben tomar en cuenta otras patologías que puede sufrir el paciente, sus medicaciones y cómo pueden interactuar o modificar el cuadro y manejo de la psoriasis.

Agentes tópicos. La combinación **Calcipotriol/Betametasona** muestra gran eficacia en los ancianos y muy buena tolerancia.⁽²⁶²⁾

Fototerapia. La **UVB de banda ancha** se emplea con éxito y seguridad tras unas 8 semanas de uso. El médico debe considerar si su paciente podrá tolerar las sesiones sin caerse, al igual que los traslados a la institución, dos o tres veces por semana.⁽²⁶³⁾

Metotrexato. Es efectivo en los ancianos. Debe vigilarse la función renal y hepática. Para su prescripción y dosificación, debe tomarse en cuenta

la interacción con otros medicamentos que ingiera el paciente, como sulfas, AINES, y la disminución en el aclaramiento de creatinina con la edad.⁽²⁶⁴⁾

Acitretino. No existen estudios en ancianos. Se debe considerar la elevación de triglicéridos y la resequedad cutánea, que pueden convertirse en un serio problema.

Ciclosporina. Debe utilizarse con gran precaución por la potencial disfunción renal.⁽²⁶⁵⁾

Agentes biológicos. Pueden ser empleados con bastante seguridad, pero tomando en cuenta que la función inmune del anciano está disminuida, de modo que las infecciones podrán ser más intensas y la respuesta a las vacunas menores.

Uno de los aspectos más importantes a considerar en esta población es la educación al paciente, o bien a sus proveedores de salud, cuando las condiciones mentales no lo permitan, lo que ayudará en la mejoría de su cuadro.

Infección por el VIH

La presencia de psoriasis en personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana, VIH, es similar a la población no infectada, 1-3%.⁽²⁶⁶⁾ Debido a que los brotes de la psoriasis en la infección por VIH se acompañan de infecciones sistémicas, se recomienda el uso conjunto de antibióticos.

Agentes tópicos. Se emplean esteroides, inhibidores de la calcineurina, así como el calcipotriol.

Fototerapia. Puede emplearse, teniendo en cuenta que la infección predispone a fotosensibilidad. Puede ser aplicada con dosis bajas de acitretino, 25 mg/d, que induce un rápido aclaramiento de lesiones y mejoría de la artritis reactiva que puede acompañarles, y a la vez permite reducir la dosis de fototerapia.⁽²⁶⁷⁾

Ciclosporina y Metotrexato se han empleado en casos recalcitrantes, pero su uso puede inducir mayor inmunodeficiencia y predisposición a infecciones.^(268, 269)

Agentes biológicos. No existe aprobación para su uso en infección por VIH, aunque hay publicaciones acerca del **Etanercept** que refieren que la inhibición del TNF- puede mejorar los síntomas de la infección, como úlceras aftosas, caquexia, demencia, fatiga,

fiebre, así como el manejo de enfermedades reumatológicas y la psoriasis.⁽²⁷⁰⁾ Existen reportes aislados del éxito del **Infliximab** en pacientes con infección VIH y artritis psoriática.⁽²⁷¹⁾

Es imprescindible el manejo con terapia anti-retroviral, ya que eleva los niveles de los CD4 y mejora la psoriasis.^(272, 273, 274) De hecho, se ha visto que la zidoduvina disminuye la replicación de los queratinocitos.⁽²⁷⁵⁾

La psoriasis se puede exacerbar debido a la presencia de infecciones por bacterias Gram negativas y positivas, que actúan como superantígenos, por lo que se propone la inclusión de **terapia antibiótica**.^(274, 276)

Es importante tener muy en cuenta las posibles interacciones entre medicamentos.

Hepatitis B

La infección por el virus de la hepatitis B modifica el abordaje terapéutico y puede alterar la evolución de la psoriasis. El tratamiento con interferon puede agravar la psoriasis, y medicamentos como el metotrexato y el micofenolato de mofetilo están contraindicados. El paciente debe ser evaluado por el gastroenterólogo o hepatólogo para definir si se trata de un estado de portador, infección activa y determinar el número de réplicas virales circulantes.⁽²⁷⁷⁾

Agentes tópicos. Son bien tolerados y eficaces en las formas leves.

Fototerapia. UVB y PUVA son los regímenes recomendados, sobre todo, en la variedad en placas. La UVB, tanto de banda ancha como de banda estrecha, se puede emplear sin muchos riesgos, y a pesar de sus potenciales carcinogénicos son muy efectivas.⁽²⁷⁸⁾

Retinoides. Su uso debe valorarse ya que induce a mayor hepatodañó.

Agentes biológicos. No está aprobado su uso en esta infección, pero existen algunas publicaciones que refieren que tales agentes pueden disminuir los niveles del TNF- α y mejorar el estatus de la infección. La profilaxis previa con inhibidores de los nucleósidos es necesaria antes de la terapia con agentes anti-TNF- α para reducir las posibilidades de una re-infección por el virus de la hepatitis B.⁽²⁷⁹⁾ El uso del Infliximab se considera como

segunda línea en aquellos que no han respondido al **Etanercept** o **Adalimumab**.⁽²⁸⁰⁾ Existen reportes, aunque no está aprobado, del uso de estos agentes en portadores crónicos de hepatitis B con el uso concomitante de lamivudina y un monitoreo muy estricto.⁽²⁸¹⁾

Hepatitis C

Es imprescindible conocer el estatus de la infección y el número de réplicas virales circulantes. El manejo debe ir de la mano con gastroenterología.

Terapia tópica. Es la primera línea de manejo. Los esteroides no representan ningún problema, al igual que otras sustancias como el calcipotriol, que resulta muy efectivo para el manejo de placas moderadas a severas.⁽²⁸²⁾ Los inhibidores de la calcineurina son empleados sin riesgos y actúan como en cualquier otro paciente.

Fototerapia. Se puede emplear la UVB sin muchos riesgos y, a pesar de sus potenciales carcinogénicos, son muy efectivos.

Ciclosporina. A pesar de estar contraindicada, se ha reportado que inhibe la replicación viral *in vitro*.⁽²⁸³⁾

Metotrexato y Micofenolato Mofetil. Están contraindicados debido al daño hepático.

Retinoides. Pueden ser empleados con prudencia a dosis bajas, en particular en lesiones muy extensas.

Terapia biológica. No son medicamentos de primera línea y se deben emplear tras agotar los ya citados, siempre y cuando la actividad viral se encuentre quiescente. Se ha encontrado una relación directa entre los niveles del TNF- α , la carga viral, la replicación y los niveles alterados de la función hepática; la disminución del TNF- α puede disminuir indirectamente la carga viral, con mejoría de la infección hepática, además de mejorar la psoriasis. Los primeros en ser usados han sido el **Etanercept** e **Infliximab**, seguidos por el **Adalimumab**,^(284, 285, 286) en mucho menor grado y con menos reportes el **Ustekinumab**, siempre y cuando el paciente se encuentre en estado de portador o con muy baja carga viral. Invariablemente, se debe tener en cuenta la reactivación de la enfermedad hepática.^(258, 285) El **Etanercept** es el más empleado a dosis de 50 mg semanales, con buena respuesta tanto en su cuadro cutáneo como hepático y, además, mejora

la respuesta de la Ribavirina, Interferón-^(287, 288)

Psoriasis e insuficiencia renal

Constituye un verdadero reto, debido a que las dosis de medicamentos deben ser ajustadas para evitar la toxicidad.

Metotrexato. La hemodiálisis con dializadores de alto flujo puede reducir sus niveles, lo que no acontece con la diálisis peritoneal, por lo que se encuentra prácticamente contraindicado, dados sus efectos adversos, en particular la pancitopenia.^(289, 290)

Ciclosporina. Puede ser empleada a las mismas dosis, si el paciente tiene una función hepática adecuada, aunque existen reportes de glomeruloesclerosis y anemia hemolítica.⁽²⁹¹⁾

Terapia biológica. Hay pocos reportes del empleo de **Infliximab** y, en menor grado, de **Etanercept** sin afección de la función renal, incluyendo niños.⁽²⁹²⁾ El **Infliximab** es el agente de menor volumen de distribución a nivel renal y puede ser empleado a razón de 5 mg/kg cada dos semanas.⁽²⁹³⁾

Psoriasis y cáncer

Se ha encontrado un aumento en la frecuencia de padecer linfomas, mayormente relacionado con el virus de Epstein Bar, así como de neoplasia pancreática y hematopoyética. Algunas poblaciones han demostrado una mayor incidencia de cánceres en varones jóvenes, en particular cáncer de piel como melanoma, vesical, colo-rectal.⁽²⁹⁴⁾ Muchos estudios han demostrado neoplasias de pulmón, orofaringe, mama, genital, tiroides, sistema nervioso central.^(295, 296)

El uso de la **fototerapia** es discutible, y el uso a largo plazo de PUVA se ha visto asociado a cánceres tipo melanoma o epidermoide.⁽²⁹⁷⁾ Otros estudios sugieren que la fototerapia con UVB reduce el riesgo de cáncer.⁽²⁹⁸⁾

El uso de medicamentos sistémicos durante la terapia anticáncer es discutible y muchos de los agentes antineoplásicos pueden mejorar, o bien, empeorar el cuadro. Tanto el **Metotrexato** como la **Hidroxiurea** pueden ser de beneficio cuando vienen dentro del esquema terapéutico. Se debe tomar en cuenta que muchos esquemas de quimioterapia incluyen **esteroides sistémicos**, lo cual mejora transitoriamente la psoriasis y su retirada provocará un rebote.⁽²⁹⁹⁾

En muchas ocasiones, la extirpación de la neoplasia, como en el caso de tiroides, mejora el cuadro clínico de la psoriasis.

Los **agentes biológicos** se encuentran contraindicados, aunque pueden emplearse luego de 5 años del tratamiento exitoso de la neoplasia.

Cirugía electiva

Ante una cirugía electiva, el paciente de psoriasis deberá ser evaluado cuidadosamente. Se deberá conocer el tipo de procedimiento quirúrgico y el manejo del mismo. Algunos procedimientos emplean esteroides como anti-inflamatorios durante y después del proceso, lo cual implica un sabio manejo de los mismos para evitar el rebote.

Los agentes biológicos serán descontinuados durante este proceso, debido a su alto potencial de infecciones y alteraciones en el proceso de cicatrización. En caso de cirugía mayor electiva, se recomienda suspender el agente biológico en un periodo equivalente a 4 vidas medias, lo que equivale a 2 semanas para el **Etanercept**, 4-6 semanas para el **Infliximab**, 6-8 semanas para el **Adalimumab** y 8-16 semanas para el **Ustekinumab**.⁽¹¹³⁾ La terapia podrá ser iniciada 2 semanas luego de la cicatrización. En cirugías menores no es necesaria la suspensión.

Otros agentes como metotrexato, acitretino, ciclosporina pueden ser manejados con precaución. Es importante determinar que no existan interacciones medicamentosas.

Vacunación

Durante el tratamiento con agentes biológicos y medicamentos sistémicos que produzcan inmunosupresión no se podrán emplear vacunas con virus vivos, en tanto que en terapia biológica, según el agente, se desaconsejan además las vacunas con virus atenuados.⁽³⁰⁰⁾

Antes de iniciar la terapia se recomienda la vacunación para hepatitis B, influenza y neumococo.^(156, 162)

Deseos de concepción

El uso de terapia sistémica imposibilita una gestación, y se ha podido demostrar que muchas de estas pacientes pueden tener mayor incidencia de infertilidad, así como de abortos.⁽²⁴⁷⁾ El Metotrexato debe ser suspendido al menos por tres meses y el acitretino por tres años, antes de intentar

Tabla 41. Alimentos, bebidas y sustancias que empeoran la psoriasis

Alcohol	Alimentos ricos en homocisteína
Tabaco	Carnes rojas
Picantes (pimienta, chile, ajíes, etc.)	Grasas hidrogenadas (margarina)
Condimentos	Tomates
Pimentón	Alimentos ricos en azúcares
Leche (¿?)	Margarina
Gluten y derivados	Jugos artificiales

Fuente: Modificado de Araujo ML et al.³⁰¹

un embarazo. Ciclosporina se podrá utilizar con precaución a criterio del médico tratante. Debe tenerse presente que el embarazo puede mejorar la psoriasis o empeorarla.

Medidas generales

Dieta

Debido a la presencia de comorbilidades asociadas, como obesidad, dislipidemias, diabetes mellitus, hipertensión, siempre es aconsejable el manejo dietético, de manera que el paciente pierda peso y mejore su condición.⁽³⁰²⁾ Se reportan buenos resultados con dietas vegetarianas, bajas en grasas poli-insaturados y el consumo de altas cantidades de los ácidos grasos omega-3.^(303, 304)

Existen alimentos, bebidas y sustancias que son irritantes conocidos que pueden empeorar el cuadro de la psoriasis. Algunas escuelas predicán a favor de dietas libres de sustancias nocivas o artificiales e inducen al consumo de frutas y vegetales orgánicos, y al abandono de alimentos que consideran "ácidos" como la leche, carne y algunos otros como maní, chocolate, carnes rojas, embutidos, entre otros.⁽³⁰¹⁾

Obesidad y cirugía bariátrica

En aquellos pacientes en que la dieta, el ejercicio y los cambios de estilo de vida no permiten la adecuada pérdida de peso, la cirugía gástrica, *by-pass* o bariátrica ha permitido, no solo una importante reducción en el peso y masa corporal, sino también en la psoriasis, en particular en los casos muy severos.^(305, 306, 307)

Estilo de vida

Muchos pacientes pueden estar socialmente aislados. Tanto la condición psíquica como

la discapacidad que provoca la enfermedad provocarán limitaciones en la vida del individuo. De hecho, el sedentarismo es algo común en los pacientes psoriásicos, lo que puede empeorar sus condiciones metabólicas.⁽³⁰⁸⁾ El consumo de alcohol puede ser no solo habitual sino también desmesurado, y puede acompañarse del uso de sustancias ilícitas.^(309, 310) En este sentido, el paciente requerirá asistencia psicológica y/o social para adoptar patrones de vida que no empeoren su enfermedad.

Es importante que el paciente aprenda a aceptar la presencia de esta enfermedad y cómo afecta su vida. Este conocimiento es imprescindible que sea transmitido y recibido por el entorno familiar, de pareja y hasta laboral.^(311, 312)

Hábitos tóxicos

Existe un mayor consumo de alcohol, tabaco y drogas recreacionales en este grupo, debido a la esfera psicosocial alterada. La depresión, el sentimiento de rechazo y casi de paranoia invitan al individuo al aislamiento y al consumo de sustancias que le permitan liberarse de su carga de dolor; por ello se debe investigar a fondo el consumo de dichos productos, en particular en adolescentes y cuando la terapia empleada no responde adecuadamente.⁽³¹⁰⁾

Relaciones familiares y de pareja

Es importante involucrar a la familia y/o a la pareja en el manejo de la psoriasis, ya que esta afecta todo el ámbito en que se desenvuelve el paciente. Sus acciones y decisiones afectan a todos sus relacionados. Se ha podido establecer una mejoría en el manejo de la terapia cuando la pareja y/o familiar toma parte activa en el mismo o, al menos, tiene mayor conciencia de lo que representa esta enfermedad.^(310, 311, 312, 313)

Sedentarismo y deportes

Tanto por la discapacidad, como por la obesidad, muchos de estos pacientes no realizan actividad deportiva. La depresión, el miedo y el aislamiento impiden a estas personas el desarrollo de una actividad física. Empero, una actividad física mínima como la caminata ayudará tanto física como emocionalmente.⁽³¹³⁾

Es importante estimular al paciente para que, una vez su cuadro cutáneo y/o articular mejoren, inicie cualquier tipo de actividad física; sin embargo, la actividad deportiva en este caso debe ser algo

Tabla 42. Tipos de baños

Agua y jabón
Alquitranes
Aceites
Aguas mineromedicinales
Agua de mar
Barro del Mar Muerto
Barro
Baños azufrados
Bicarbonato

Fuente: Mørk C et al,⁽³¹⁶⁾ Oumeish OY.⁽³¹⁹⁾

placentera y no competitiva, de modo que no genere estrés.⁽³¹⁴⁾

Existen reportes de mejoría y de retardo en la aparición de psoriasis, tanto en hombres como en mujeres que hacen algún tipo de actividad física intensa.⁽³¹⁴⁾

Baños y climaterapia

Los baños son una medida coadyuvante en conjunto con cualquier tratamiento tópico, ya que permiten eliminar las escamas, descartar restos de fármacos tópicos, a la vez que se hidrata la piel si se aplica crema hidratante. También favorecen la absorción de cualquier fármaco tópico y, finalmente, cuando son bien aplicados, disminuyen el estrés. Pueden venir acompañados o no de helioterapia o radiación UV artificial.^(315, 316)

Algunas sustancias como el barro, debido a su alto contenido en minerales como el magnesio, poseen propiedades anti-inflamatorias.

Los baños en lugares como el Mar Muerto, ubicado a 400 m bajo el nivel del mar, permiten mayor filtración de la radiación ultravioleta, con mayor radiación UVA y baja radiación UVB, en comparación con otros lugares; a la vez, permiten una exposición prolongada a la luz solar con mínima fototoxicidad. El agua posee, además, alta salinidad, y alcanza los 290g/l y un barro rico en magnesio, silicatos y bitumen, un alquitrán natural, con propiedad anti-inflamatoria y queratolítica; también tiene efectos en las artropatías psoriásicas. Otras fuentes de tipo termal debido a su alto contenido en sales ayudan a la fototerapia UVB.^(317, 318, 319)

Algunos estudios han encontrado efectividad en reducción de la irritación e inflamación con los baños de bicarbonato.⁽³²⁰⁾

ANEXOS

ANEXO I

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de Evidencia	Calidad de los estudios y metodología
I	Buena calidad
II	Limitada calidad
III	Otras evidencias como guías de consenso o estudios de casos

Grado de Recomendación	
Grado A	Existen evidencias sólidas que respaldan el uso del medicamento
Grado B	Existen evidencias aceptables/favorables que respaldan el uso del medicamento
Grado C	Poca evidencia para el uso del medicamento

Fuente: Bruner CR et al. ⁽³²¹⁾

ANEXO II

SC. Superficie Corporal. Regla de los 9

Cálculo del Porcentaje de Superficie Corporal Afectada	
Región	Porcentaje
Cabeza y cuello	9
Miembros superiores	18
Miembros inferiores	36
Tronco – delante	18
Tronco – detrás	18
Genital	1

ANEXO III

PASI. Índice de Severidad y Área de la Psoriasis

Cálculo del Índice de Severidad y Área de la Psoriasis					
Región Afectada		Área Afectada		Eritema(E), Grosor(G), Descamación(D)	
Región	Factor	%	Factor	Severidad	Puntuación
Cabeza (C)	0.1	01 – 09	1	Ausente	0
Extremidad Superior (S)		10 – 29	2	Leve	1
Tronco (T)	0.2	30 – 49	3	Moderado	2
Extremidad Inferior (I)	0.3	50 – 69	4	Severo	3
	0.4	70 – 89	5	Muy severo	4
		90 – 100	6		
$PASI = 0.1 (E_c + G_c + D_c) A_c + 0.2 (E_s + G_s + D_s) A_s + 0.3 (E_t + G_t + D_t) A_t + 0.4 (E_i + G_i + D_i) A_i$					
Fuente: Modificado de Langley RG et al. ⁽³²²⁾					

Puntaje total de 0 – 72

ANEXO IV

PGA. Evaluación Global del Investigador (*Physician Global Assessment*)

Descripción de la Evaluación Global del Investigador	
Severa	Elevación de la placa, descamación, y/o eritema muy marcados
Moderada severa	Elevación de la placa, descamación, y/o eritema marcados
Moderada	Elevación de la placa, descamación, y/o eritema moderados
Leve a moderada	Intermedio entre moderado y leve
Leve	Elevación de la placa, descamación, y/o eritema leves
Casi aclarada	Intermedio entre leve y aclarada
Aclarada	Sin signos de psoriasis (puede haber hiperpigmentación post inflamatoria)
Langley RG et al. ⁽³²²⁾	

Varios PGA han sido utilizados con diferentes descripciones y puntuaciones.

ANEXO V

NAPSI. Índice de Severidad de la Psoriasis Ungueal

Cálculo del Índice de Severidad de la Psoriasis Ungueal	
Hallazgos de psoriasis de la matriz	Hallazgos de psoriasis del lecho
Hoyuelos Leuconiquia Manchas rojas en la lúnula Distrofia de la lámina	Onicolisis Hemorragia en astilla Discoloración en gota de aceite Hiperqueratosis del lecho
División de la uña en cuatro cuadrantes	
Puntuación de la matriz Lesión presente en 1/4 = 1 Lesión presente en 2/4 = 2 Lesión presente en 3/4 = 3 Lesión presente en 4/4 = 4	Puntuación del lecho Lesión presente en 1/4 = 1 Lesión presente en 2/4 = 2 Lesión presente en 3/4 = 3 Lesión presente en 4/4 = 4
NAPSI = suma de puntuación de la matriz y lecho. Total = 0 – 8 por uña	
Fuente: Modificado de Rich P et al. ⁽³²³⁾	

ANEXO VI
DLQI. Índice Dermatológico de la Calidad de Vida

Cálculo del Índice Dermatológico de la Calidad de Vida				
1	Durante la última semana, ¿cuánta picazón , molestia , dolor o quemazón ha tenido en la piel?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2	Durante la última semana, ¿cuán avergonzado(a) o consciente de sí mismo(a) ha estado por su piel?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3	Durante la última semana, ¿cuánto ha interferido su piel con ir de compras u ocuparse de su hogar o jardín ?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No corresponde <input type="checkbox"/>
4	Durante la última semana, ¿cuánto ha influido su piel en las ropas que usa?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No corresponde <input type="checkbox"/>
5	Durante la última semana, ¿cuánto ha afectado su piel sus actividades sociales o de ocio o tiempo libre ?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No corresponde <input type="checkbox"/>
6	Durante la última semana, ¿cuánto le ha hecho difícil su piel practicar algún deporte ?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No corresponde <input type="checkbox"/>
7	Durante la última semana, ¿su piel le ha impedido trabajar o estudiar ?	Sí No	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No corresponde <input type="checkbox"/>
	Si es "No", durante la última semana, ¿cuánto ha sido un problema su piel para su trabajo o sus estudios ?	Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8	Durante la última semana, ¿cuánto ha creado problemas su piel con su pareja , alguno de sus amigos íntimos o parientes ?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No corresponde <input type="checkbox"/>
9	Durante la última semana, ¿cuánto le ha causado su piel dificultades sexuales ?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No corresponde <input type="checkbox"/>
10	Durante la última semana, ¿cuánto problema ha causado el tratamiento para su piel, por ejemplo, tener su hogar desordenado y ocuparle tiempo?	Muchísimo Mucho Un poco Nada en absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No corresponde <input type="checkbox"/>
©AY Finlay, CK Khan. Abril de 1992				

El objetivo de este cuestionario es medir cuánto ha afectado la vida del paciente el problema de la piel, durante la última semana.

ANEXO VII CLASIFICACIÓN DE LOS CORTICOIDES TÓPICOS

Clasificación de los Corticoides Tópicos		
Clase	Corticoide tópico	Formulación
I	Propionato de clobetasol Diacetato de diflorasona	Crema 0,05% Pomada 0,05%
II	Amcinonida Dipropionato de betametasona Desoximetasona Fluocinonida Furoato de mometasona Prednicarbato Halcinonida	Pomada 0,1% Pomada 0,05% Crema o pomada 0,025% Crema, pomada o gel 0,05% Pomada 0.1% Pomada 0.25% Crema 0,1%
III	Dipropionato de betametasona Valerato de betametasona Diacetato de diflorasona Acetónido de triamcinolona Propionato de fluticasona	Crema 0,05% Pomada 0,1% Crema 0,05% Pomada 0,1% Pomada 0.05%
IV	Desoximetasona Acetónido de fluocinolona Fludroxicortida Valerato de hidrocortisona Furoato de mometasona Prednicarbato Acetónido de triamcinolona	Crema 0,05% Pomada 0,025% Pomada 0,05% Pomada 0,2% Crema 0.1% Crema 0.25% Crema 0,1%
V	Dipropionato de betametasona Valerato de betametasona Acetónido de fluocinolona Fludroxicortida Butirato de hidrocortisona Valerato de hidrocortisona Propionato de fluticasona Acetónido de triamcinolona	Loción 0,02% Crema 0,1% Crema 0,025% Crema 0,05% Crema 0,1% Crema 0,2% Crema 0.05% Loción 0,1%
VI	Valerato de betametasona Desonida Acetónido de fluocinolona	Loción 0,05% Crema 0,05% Solución 0,01%
VII	Fosfato sódico de dexametasona Acetato de hidrocortisona Acetato de metilprednisolona	Crema 0,1% Crema 1% Crema 0,25%

Fuente: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2920s/32.html>

REFERENCIAS

- 1 Pathirana D, Ormerod AD, Saieg P et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J EADV* 2009;23(2):5-61
- 2 Puig L, Borda X, Carrascosa JM et al. Documento de consenso sobre la evaluación y el tratamiento de la psoriasis moderada/grave del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:277-28
- 3 Nast A, Kopp I, Augustin M et al. Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *J Germ Soc Dermatol* 2007;3(5):1-119
- 4 Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161:987-1019
- 5 Nast A, Boehcke WH, Mrowietz U et al. S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. Update 2011. *J Dtsch Dermatol Ges* 9(2):S1-S104. doi:10.1111/j.1610-0379.2011.07680.x
- 6 Nast A, Boehcke WH, Mrowietz U et al. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short versión). *Arch Dermatol Res* 2012;304:87-113
- 7 Hsu S, Papp KA, Lebwohl M et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2012;148(1):95-101
- 8 Menter A, Gottlieb A, Feldman SR et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:826-850
- 9 Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:851-864
- 10 Menter A, Korman NJ, Elmets CA et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:643-659
- 11 Menter A, Korman NJ, Elmets CA 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;61:451-485
- 12 Menter A, Korman NJ, Elmets CA et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:114-135
- 13 Menter A, Korman NJ, Elmets CA et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:137-174
- 14 Consenso Nacional de Psoriasis. Guías de tratamiento. Sociedad Argentina Dermatología 2010, SOLAPSO, solapso.org
- 15 Amaya M, Barba F, Blancas F et al. Consenso Mexicano para el Manejo de Terapia Biológica en Psoriasis. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2004;13(3): 173:183
- 16 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase e Guías de Tratamento. 2006, SOLAPSO, solapso.org
- 17 Chalela JG, González C, Castro L. Guías de Manejo de Psoriasis. Consenso Colombiano. ASOCOLDERMA, 2008. SOLAPSO, solapso.org
- 18 SOLAPSO. Consenso Latinoamericano de Psoriasis. Guías de Tratamiento. Actualización.2009, solapso.org
- 19 Nestle FO, Kaplan DH, Baker J. Mechanisms of disease: Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361(5):496-509
- 20 Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK et al. Suicidal ideation in psoriasis. *Int J Dermatol* 1993;32:188-190
- 21 Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003, 361(9364):1197-1204
- 22 Duffin KC, Woodcock J, Krueger GG. Genetic variations associated with psoriasis and psoriatic arthritis found by genome-wide association. *Dermatol Ther* 2010;23(2)101-113
- 23 Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:563-567
- 24 Duffin KC, Chandran V, Gladman DD et al. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: Update and future direction. *J Rheumatol* 2008;35:1449-1453
- 25 Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE et al. Molecular Dissection of Psoriasis: Integrating Genetics and Biology. *J Inv Dermatol* 2010;130(5):1213-1226
- 26 Gaspari A. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S67-8
- 27 Mehlis S, Gordon K. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S44-50
- 28 Davidovici B, Sattar N, Jörg, P et al. Psoriasis and Systemic Inflammatory Diseases: Potential Mechanistic Links between Skin Disease and Co-Morbid Conditions. *J Invest Dermatol* 2010;130(7):1785-1796
- 29 Christophers E. Psoriasis: heterogeneity, innate immunity and comorbidities. *Expert Rev Dermatol* 2012;7(2):195-202
- 30 Cai Y, Fleming C, Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. *Cell & Mol Immunol* 2012;9:302-309
- 31 Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:369-375
- 32 Morawietz 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
- 33 Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296(14):1735-1741
- 34 Brown KK, Rehmus WE, Kimball AB. Determining the relative importance of patient motivations for non adherence to topical corticosteroid therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:607-613
- 35 Feldman SR, Horn EJ, Balkrishnan R et al. Psoriasis: improving adherence to topical therapy. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:1009-1016

- 36 Linden KG, Weinstein GD. Psoriasis: current perspectives with an emphasis on treatment. *Am J Med* 1999;107:595-605
- 37 Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit—a new practical measure. *Clin Exp Dermatol* 1991;16:444-447
- 38 Cornell RC, Stoughton RB. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. *Arch Dermatol* 1985;121:63-67
- 39 García Díez A. Tratamiento tópico y cumplimentación en psoriasis vulgaris. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003;31(5):323-336
- 40 van de Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998;138: 84-849
- 41 Monreasa MJ, Moreno JA. Tratamientos tópicos de la psoriasis: Actualización. *Med cutan Iber Lat Am* 2005;33(4):147-157
- 42 Kochevar I, Taylor R, Krutmann J. Fundamentals of cutaneous photobiology and photoimmunology. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz S, et al. (eds) *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed. McGraw-Hill: New York, NY, 2008, 797–808
- 43 Osorio F, Magina S. Phototherapy and photopheresis: Old and new indications. *Expert Rev Dermatol* 2011;6(6):613-623
- 44 Krutmann J, Morita A, Chung JH. Sun Exposure: What Molecular Photodermatology Tells Us About Its Good and Bad Sides. *Journal of Investigative Dermatology* 2012;132:976–984; doi:10.1038/jid.2011.394; published online 15 December 2011
- 45 Tandon YK, Yang MF, Baron ED. Role of photodynamic therapy in psoriasis: a brief review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008;24:222-230
- 46 Dawe RS. Comparing narrowband ultraviolet B treatment regimens for psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;161:1215-1216
- 47 Youssef RM, Mahgoub D, Mashaly HM et al. Different narrowband UVB dosage regimens in dark skinned psoriatics: a preliminary study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009;24:256-259
- 48 Carrascosa JM, López-Esteban JL, Carretero G et al. Documento de consenso de fototerapia en psoriasis del Grupo Español de Psoriasis: ultravioleta B de banda estrecha (UVBBE), láser y fuentes monocromáticas de excímeros y terapia fotodinámica. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102(3):175-186
- 49 Kleinpenning MM, Smits T, Boezeman J et al. Narrowband ultraviolet B therapy in psoriasis: randomized double-blind comparison of high-dose and low-dose irradiation regimens. *Br J Dermatol* 2009;161:1351-1356
- 50 Woo WK, McKenna KE. Combination TLO1 ultraviolet B phototherapy and topical calcipotriol for psoriasis: a prospective randomized placebo-controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2003;149:146-150
- 51 de Jager MEA, de Jong EMGJ, van de Kerkhof PCM et al. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: A systematic literature review. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:1013-1030
- 52 McNeely W, Goa KL. 5-Methoxypsoralen. A review of its effects in psoriasis and vitiligo. *Drugs* 1998;56(4):667-690
- 53 Asawanonda P, Amornpinyokeit N, Nimmuan C. Topical 8-methoxypsoralen enhances the therapeutic results of targeted narrowband ultraviolet B phototherapy for plaque-type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(1):50-55. doi:10.1111/j.1468-3083.2007.02328.x
- 54 Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with ciclosporin: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;120:211-216
- 55 Zandi S, Kalia S, Lui H. UVA1 Phototherapy: A concise and practical review. *Skin Therapy Letter* 2012;17(1):1-3
- 56 Sticherling M, Augustin M, Boehncke WH et al. Therapy of psoriasis in childhood and adolescence - a German expert consensus. *JDDG* 2011;9:815-823
- 57 Tauscher AE, Fleischer AB, Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg* 2002;6: 561-570
- 58 XTRAC Treatment Guidelines, 12-95359-01 Rev. A March 2007
- 59 Beattie PE, Dawe RS, Ferguson J et al. Lack of efficacy and tolerability of topical PDT for psoriasis in comparison with narrowband UVB phototherapy. *Clin Exp Dermatol* 2004;29: 560-562
- 60 Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U et al. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2012;304:87-113
- 61 Kalb RE, Strober B, Weinstein G et al. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:824-837
- 62 Serrano P, Mascaró JM. Metotrexato: actualización en el tratamiento de la psoriasis. *Piel* 2006;21(7):358-863
- 63 Shen S, O'Brien, Yap LM et al. The use of methotrexate in dermatology: a review. *Australas J Dermatol* 2012;53:1-18
- 64 Bangert CA, Costner MI. Methotrexate in dermatology. *Dermatol Ther* 2007;20:216-228
- 65 Chan ESL, Cronstein BN. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. *Arthritis Res* 2002;4:266-273
- 66 Carretero-Hernandez G. Metotrexato en psoriasis: ¿es necesaria una dosis de prueba? *Actas Dermosifiliogr* 2011.doi:10.1016/j.ad.2011.05.008
- 67 Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis: a new therapeutic schedule. *Arch Derm* 1971;103:33-38
- 68 Montaudié H, Sbidian E, Paul C et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J EADV* 2011;25(Suppl 2):12-18
- 69 Heydenaël VM, Spuls PI, Opmeer BC et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:658-665
- 70 Saurat JH, Stingl G, Dubertret L et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs methotrexate vs placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158:558-566
- 71 Dogra S, Kumaran MS, Handa S et al. Methotrexate for generalized pustular psoriasis in a 2-year-old child. *Pediatr Dermatol* 2005;22:85-86
- 72 Collin B, Vani A, Ogboli M et al. Methotrexate treatment in 13 children with severe plaque

- psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:295-298
- 73 Benoit S, Hamm H. Childhood psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:555-562
- 74 Van Ede AE, Laan RF, Rood MJ et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1515-1524
- 75 Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol* 2009;160:622-628
- 76 Strober BE, Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:652-659
- 77 Hyoun SC, Obi an SG, Scialli AR. Teratogen update: methotrexate. *Birth Defects Research (Part A)* 2012;94:187-207
- 78 Amor K T, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: Part I. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:925-946
- 79 Colombo D, Poggi S. Clinical Profile of Cyclosporine in Dermatology: Drug Development Research 2011;72:634-646
- 80 Stepkowski SM. Molecular targets for existing and novel immunosuppressive drugs. *Expert Rev Mol Med* 2000;2:1-23
- 81 Rosmarin D M, Lebwohl M, Elewski B E et al. Cyclosporine and Psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(5):838-853
- 82 Galat A, Bua J. Molecular aspects of cyclophilins mediating therapeutic actions of their ligands. *Cell Mol Life Sci* 2010;67:3467-3488
- 83 Paul C, Gallini A, Maza A et al. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of panel of dermatologist. *J Eur Acad Venereol* 2011;25(2):2-11
- 84 Griffiths CEM, Katsambas A, Dijkmans BAC et al. Update on the use of ciclosporin in immune-mediated dermatoses. *Br J Dermatol* 2006;155(2):1-16
- 85 Dubertret L. Retinoids, methotrexate and cyclosporine. *Curr Probl Dermatol* 2009;38:79-94
- 86 Behnam SM, Behnam SE, Koo JY et al. Review of cyclosporine immunosuppressive safety data in dermatology patients after two decades of use. *J Drug Dermatol* 2005;4:189-194
- 87 Perrett CM, Ilchysyn A, Berth-Jones J. Cyclosporin in childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003;14(2):113-118
- 88 Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC et al. Cyclosporin A treatment in severe childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(6):651-656
- 89 Ryan C, Amor KT, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:949-972
- 90 Heydendaal VM, Spuls PI, Ten Berge IJ et al. Cyclosporin trough levels: is monitoring necessary during short-term treatment in psoriasis? A systematic review and clinical data on trough levels. *Br J Dermatol* 2002;147(1):122-129
- 91 Ojeda R, Sánchez Regaña M, Massana J et al. Clinical experience with the use of cyclosporin A in psoriasis. Results of a retrospective study. *J Dermatolog Treat* 2005;16(4):238-241
- 92 Faerber L, Braeutigam M, Weidinger G et al. Cyclosporine in severe psoriasis. Results of a meta-analysis in 579 patients. *Am J Clin Dermatol* 2001;2(1):41-47
- 93 Warren RB, Griffiths CE. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol* 2008;26(5):438-447
- 94 Griffiths CEM, Dubertret L, Ellis CN et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004;150(6):11-23
- 95 Staidle JP, Dabade TS, Feldman SR. A pharmacoeconomic analysis of severe Psoriasis therapy: a review of treatment choices and cost efficiency. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(13):2041-2054
- 96 Aydin F, Canturk T, Senturk N et al. Methotrexate and ciclosporin combination for the treatment of severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2006;31(4):520-524
- 97 Beissert S, Pauser S, Sticherling M et al. A comparison of mycophenolate mofetil with cyclosporine for the treatment of chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology* 2009;219(2):126-132
- 98 Buell C, Koo J. Long-term safety of mycophenolate mofetil and cyclosporine: a review. *J Drugs Dermatol* 2008;7(8):741-748
- 99 Saurat JH, Guérin A, Yu AP et al. High prevalence of potential drug-drug interactions for psoriasis patients prescribed methotrexate or cyclosporine for psoriasis: associated clinical and economic outcomes in real-world practice. *Dermatology* 2010;220(2):128-137
- 100 Lee CS, Li K. A review of acitretin for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8(6):769-779
- 101 Ghasri P, Yentzer BA, Dabade TS et al. Acitretin for the treatment of psoriasis: an assessment of national trends. *J Drugs Dermatol* 2011;10(8):873-877
- 102 Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJD. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol* 2010;162:952-963
- 103 Geiger JM. Efficacy of acitretin in severe psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2003;8:1-3,7
- 104 Lebwohl M, Menter A, Koo J et al. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:416-4130
- 105 Lebwohl M, Drake L, Menter A et al. Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:544-553
- 106 Ozdemir M, Engin B, Baysal I et al. A randomized comparison of acitretin-narrow-band TL-01 phototherapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2008;88:589-59
- 107 Yentzer BA, Yelverton CB, Pearce DJ et al. Adherence to acitretin and home narrowband ultraviolet B phototherapy in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:577-581
- 108 Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158(6):1345-1349
- 109 Nijsten TE, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:644-650
- 110 Vena G, Cassano N. Anti-tumor necrosis factor therapies for psoriasis. *Expert Rev Dermatol*

- 2007;2(3):335-349
- 111 Wong M, Ziring, Korin Y et al. TNF alpha blockade in human diseases: mechanisms and future directions. *Clin Immunol* 2008;126(2):121-136
- 112 Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:1627-32
- 113 Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2014-2022
- 114 Papp KA, Tying S, Lahfa M et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005;152:1304-1312
- 115 Tying S, Gottlieb AB, Papp K et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006;367:29-35
- 116 van de Kerkhof PCM, Segoe S, Lahfa M et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol* 2008;159:1177-1185
- 117 Strohal R, Puig L, Chouela E et al. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomized, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *J Dermatol Treat* 2012; Early Online, 1-10
- 118 Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomized double blind multicenter trial. *BMJ* 2010;340:c147
- 119 Moore A, Gordon KB, Kang S et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:598-603
- 120 Ortonne JP, Griffiths C, Daudén E et al. Efficacy and safety of continuous versus paused etanercept treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis over 54 weeks: the CRYSTEL study. *Expert Rev Dermatol* 2008;3(6):657-665
- 121 Tying S, Gordon KB, Poulin Y et al. Long-term safety and efficacy of 50mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007;143:719-726
- 122 Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S et al. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology* 2010;49:1215-1228
- 123 Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2001;357:1842-1847
- 124 Gottlieb AB, Evans R, Li S et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:534-542
- 125 Reich K, Nestle FO, Papp K et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366:1367-1374
- 126 Menter A, Feldman SR, Weinstein GD et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:3.e1-15
- 127 Thalayasingam N, Isaacs J. Anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:549-567
- 128 Connor V. Anti-TNF therapies: a comprehensive analysis of adverse effects associated with immunosuppression. *Rheumatol Int* 2011;31:327-337
- 129 Gordon KB, Langley RG, Leonardi C et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:598-606
- 130 Menter A, Tying SK, Gordon K et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:106-115
- 131 Papp K, Ho V, Teixeira HD et al. Efficacy and safety of adalimumab when added to inadequate therapy for the treatment of psoriasis: results of PRIDE, an open-label, multicentre, phase IIIb study. *J EADV* 2012;26:1007-1013
- 132 Gordon K, Papp K, Poulin Y et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:241-251
- 133 Reich K, Burden AD, Eaton JN et al. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2012;166:179-188
- 134 Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362:118-128
- 135 Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-1674
- 136 Papp KA, Langley RG, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675-1684
- 137 Lebwohl M, Leonardi C, Griffiths CEM et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis (Part I of II): results from analyses of general safety parameters from pooled Phase 2 and 3 clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:731-741
- 138 Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. *Br J Dermatol* 2012;166:861-872
- 139 Tracey D, Klareskog L, Sasso E et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117(2):244-279
- 140 Tzu J, Kerdell F. From conventional to cutting edge: the new era of biologics in treatment of psoriasis. *Dermatol Ther* 2008;21:131-141
- 141 Wallis RS, Broder MS, Wong JY et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists *Clin Infect Dis* 2004;38:1261-1265
- 142 Wallis RS, Broder MS, Wong JY et al. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: correction. *Clin Infect Dis* 2004;39:1254-1256

- 1.43 Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis* 2008;8:601-611
- 1.44 Hernández C, Ceter AS, Jordan JE et al. Tuberculosis in the age of biologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:363-380
- 1.45 Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:621-625
- 1.46 Desai AM, Hsu S. Medical Pearl: interpretation of tuberculin skin tests in patients who have received the BCG vaccine. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(5):868-869
- 1.47 Farhat M, Greenaway C, Pai M et al. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(11):1192-1204
- 1.48 González-Marín J, García JM, Anibarro L. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;doi:10.1016/j.eimc.2010.02.006
- 1.49 Ahmad S. New approaches in the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. *Respiratory Research* 2010;11:169
- 1.50 Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-2285
- 1.51 Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. *Arthritis Rheum* 2007;56(9):2886-2895
- 1.52 Carmona L. Terapias anti-TNF y neoplasias. *Rheumatol Clin* 2009;doi:10.1016/j.reuma.2009.01.013
- 1.53 Mariette W, Tubach F, Bagheri H et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:400-408
- 1.54 Askling J, Fahrback K, Nordstrom B et al. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20(2):119-130
- 1.55 Piérard-Frenchimont C, Piérard GE, Quatresooz P. Focus on skin cancer association and progression under TNF antagonist therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11(9):1215-1222
- 1.56 Singh J, Furst D, Bharat A et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research* 2012;64(5):625-639
- 1.57 Prinz J. Autoimmune-like syndromes during TNF blockade: does infection have a role? *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:429-434
- 1.58 Patel R, Cafardi JM, Patel N et al. Tumor necrosis factor biologics beyond psoriasis in dermatology. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11(10):1341-1359
- 1.59 Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C et al. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:486-504
- 1.60 Kain T, MacGregor D, Buchanan RRC et al. Erythema multiforme with tumour necrosis factor inhibitors: a class effect? *Ann Rheum Dis* 2008;67:899-900
- 1.61 Bae YC, Van Voorhees AB, Hsu S et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2011;doi:10.1016/j.jaad.2011.07.039
- 1.62 Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:94-105
- 1.63 Failla V, Jacques J, Castronovo C et al. Herpes zoster in patients treated with biologics. *Dermatology* 2012;224(3):251-256
- 1.64 Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2122-2127
- 1.65 Ehlers S. Tumor necrosis factor and its blockade in granulomatous infections: differential modes of action of infliximab and etanercept? *Clin Infect Dis* 2005;41(3):S199-S203
- 1.66 Lima EV, Lima Mde A, Duarte A, Marques C, Benard G, Lorena V, Gomes Y. Investigation of latent tuberculosis infection in patients with psoriasis who are candidate for receiving immunobiological drugs. *An Bras Dermatol* 2011;86(4):716-24
- 1.67 Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36(5):1185-206
- 1.68 Belinger C, Dudler J, Mattet C, et al. Screening for tuberculosis infection before initiation of an anti-TNF-alfa therapy. *Swiss Med Wkly* 2007;137:620-622
- 1.69 Fonseca JE, Canhao H, Silva C, et al. Tuberculosis in rheumatic patients treated with tumour necrosis factor alpha antagonists: the Portuguese experience. *Acta reumatol Port* 2006; 31:247-253
- 1.70 British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005;60:800-805
- 1.71 Centers of Disease Control and Prevention. Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha: California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:683-686
- 1.72 Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52:1766-1772
- 1.73 Marriot X, Salmon D. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis* 2003;62:791
- 1.74 Kavanagh PM, Gilman JJ, O'Donnell J, et al. Tumor necrosis factor-alpha and tuberculosis: guidance from the National TB Advisory Committee. *Ir Med J* 2008;101:6-7
- 1.75 Sokal JE. Editorial: measurement of delayed skin-test response. *N Engl J Med* 1975;293:501-502
- 1.76 Laffitte E, Janssens JP, Roux-Lombard P et al. Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumor necrosis factor therapy: comparison of an interferon- release assay vs. Tuberculin skin test. *Br J Dermatol* 2009;161:797-800
- 1.77 Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340-354

- 178 Lebwohl M, Menter A, Koo J et al. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:416-430
- 179 Al-Suwaidan SN, Feldman SR. Clearance is not a realistic expectation of psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:796-802
- 180 Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:649-661
- 181 Weinstein GD, White GM. An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:454-459
- 182 Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A et al. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:464-475
- 183 Menter MA, See JA, Amend WJ et al. Proceedings of the psoriasis combination and rotation therapy conference. Deer Valley, Utah, Oct. 7-9, 1994. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:315-321
- 184 Koo J. Systemic sequential therapy of psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S25-28
- 185 Tanew A, Guggenbichler A, Honigsman H et al. Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: a randomized, double-blind comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:682-684
- 186 Muchenberger S, Scho E, Simon JC. The combination of oral acitretin and bath PUVA for the treatment of severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1997;137:587-589
- 187 Saurat JH, Geiger JM, Amblard P et al. Randomised double-blind multicenter study comparing acitretin PUVA, etretinate PUVA and placebo PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 1988;177:218-224
- 188 van de Kerkhof PC, Franssen ME. Psoriasis of the scalp. Diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:159-165
- 189 Ortonne JP, Chimenti S, Luger T et al. Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1435-1444
- 190 Sanjeev H. Newer trends in the management of psoriasis at difficult to treat locations: Scalp, palmoplantar disease and nails. *Ind J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76(6):635-644
- 191 Papp, K, Berth-Jones J, Kragballe K et al. Scalp psoriasis: a review of current topical treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21, 1151-1160
- 192 van der Vleuten CJ, van de Kerkhof PC. Management of scalp psoriasis: guidelines for corticosteroid use in combination treatment. *Drugs* 2001; 61:1593-1598
- 193 Andreassi L, Giannetti A, Milani M. Efficacy of betamethasone valerate mousse in comparison with standard therapies on scalp psoriasis: an open, multicentre, randomized, controlled, cross-over study on 241 patients. *Br J Dermatol* 2003;148:134-138
- 194 Tying S, Mendoza N, Appell M et al. A calcipotriene/betamethasone dipropionate two-compound scalp formulation in the treatment of scalp psoriasis in Hispanic/Latino and Black/African American patients: results of the randomized, 8-week, double-blind phase of a clinical trial. *Int J Dermatol* 2010;49:1328-1333
- 195 Wulff-Woesten A, Ohlendorf D, Henz BM et al. Dithranol in an emulsifying oil base (bio-wash-oil) for the treatment of psoriasis of the scalp. *Skin Pharmacol Physiol* 2004;17:91-97
- 196 Shemer A, Nathansohn N, Kaplan B et al. Treatment of scalp seborrheic dermatitis and psoriasis with an ointment of 40% urea and 1% bifonazole. *Int J Dermatol* 2000;39:532-534
- 197 Menter A, Reich K, Shu L, Guzzo C. Consistency of infliximab response in different body regions for treatment of moderate to severe psoriasis: results from controlled clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2008;58: Abstract 120
- 198 Tying S, Baegl J, Lyndre C et al. Patient-reported outcomes in moderate-to-severe plaque psoriasis with scalp involvement: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011, dec 21, _doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04394.x
- 199 Bagel J, Lynde C, Tying S et al. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol* 10.1016/j.jaad.2011.07.034
- 200 Thaci D, Paetzold S, Kaufmann R. Treatment of intertriginous and genito-anal psoriasis. *Aktuell Dermatol* 2003;29:505-508
- 201 Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:723-730
- 202 van de Kerkhof P, Murphy GM, Austad J et al. Psoriasis of the face and flexures. *J Dermatol Treat* 2007;18(6):351-360
- 203 Rallis E, Nasiopoulou A, Kouskousis C et al. Successful treatment of genital and facial psoriasis with tacrolimus ointment 0.1%. *Drugs Exp Clin Res* 2005;31:141-145
- 204 Leigh G, Gallus D, Spano G. Treatment with psoriasis with an antiseptic combination, in a double-blind comparison versus eosin. *G Ital Dermatol Venereol* 2000;135:107-114
- 205 Jiaravuthisan MM, Sasseeville D, Vender RB et al. Psoriasis of the nail: Anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:1-27
- 206 Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:206-212
- 207 de Berker DAR. Management of nail psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:357-362
- 208 Rigopoulos D, Ioannides D, Prastitis N et al. Nail psoriasis: a combined treatment using calcipotriol cream and clobetasol propionate cream. *Acta Derm Venereol* 2002;82:140
- 209 Scher RK, Stiller M, Zhu YI. Tazarotene 0.1% gel in the treatment of fingernail psoriasis: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *Cutis* 2001;68:355-358
- 210 Yamamoto T. Topical anthralin therapy for refractory nail psoriasis. *J Dermatol* 1998;25:231-233
- 211 Remitz A, Reitamo S, Erkko P et al. Tacrolimus ointment improves psoriasis in microplaque assay. *Br J Dermatol* 1999;141:103-107
- 212 Gupta AK, Chow M. Pimecrolimus: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(5):493-503
- 213 de Becker DAR, Lawrence CM. A simplified protocol of steroid injection for psoriatic nail dystrophy. *Br J Dermatol* 1998;138:90-95
- 214 Mahrle G, Schulze HJ, Färber L et al. Low-dose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: improvement of skin, nail, and joint involvement. *J Am Acad Dermatol*

1995;32:78-88

- 215 Reich K. Approach to managing patients with nail psoriasis. *J Eur Acad Dermatol* 2009;23(1):15-21
- 216 Fabroni C, Gori A, Troiano M et al. Infliximab efficacy in nail psoriasis. A retrospective study in 48 patients. *J Eur Acad Dermatol & Venereol* 2011;25(5):549-553
- 217 Rigopoulos D, Gregoriou S, Lazaridou E et al. Treatment of nail psoriasis with adalimumab: an open label unblinded study. *J Eur Acad Dermatol & Venereol* 2010;24(5):530-534
- 218 Luger TA, Barker J, Lambert J et al. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol & Venereol* 2009;23(8):896-904
- 219 Zaiac M. The role of biologics agents in the treatment of nail psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2010;11(S1): 27-29
- 220 Marsland AM, Griffiths CE. Treatments for chronic palmoplantar pustular psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2001;6:3-5
- 221 Duweb GA, Abuzariba O, Rahim M et al. Occlusive versus non-occlusive calcipotriol ointment treatment for palmoplantar psoriasis. *Int J Tissue React* 2001;23:59-62
- 222 van de Kerkhof PC. Dithranol treatment for psoriasis: after 75 years still going strong. *Eur J Dermatol* 1992;1:79-88
- 223 Aydogan K, Karadogan SK, Tunali S. Acitretin-induced subungual hemorrhage. *Int J Dermatol* 2007;46:494-495
- 224 Peter RU, Faerber L, Wei J et al. Low-dose cyclosporin A in palmoplantar psoriasis: evaluation of efficacy and safety. *J Eur Acad Dermatol & Venereol* 1994;3(4):518-524
- 225 Sezer E, Erbil AH, Kurumlu Z et al. Comparison of the efficacy of local narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy versus psoralen plus ultraviolet A (PUVA) paint for palmoplantar psoriasis. *J Dermatol* 2007;34:435-440
- 226 Bissonnette R, Poulin Y, Bolduc C et al. Etanercept in the treatment of palmoplantar pustulosis. *J Drugs Dermatol* 2008;7:940-946
- 227 Bissonnette R, Poulin Y, Guenther L et al. Treatment of palmoplantar psoriasis with infliximab: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol & Venereol* 2011;25(12):1402-1408
- 228 Plafnick R. Dermatitis reactivas. Enfermedades eritematoescamosas. Psoriasis. En Larralde M., Abad ME, Luna PC ed, *Dermatitis Reactivas*, 2da edic, edic Journal, Argentina, 2010: 404-410
- 229 Fan X, Xiao FL, Yang S et al. Childhood psoriasis: a study of 277 patients from China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:762-765
- 230 Altobelli E, Petrocelli R, Marziliano C et al. Family history of psoriasis and age at disease onset in Italian patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2007;156:1400-1401
- 231 Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2000;17:174-178
- 232 M. Augustin, G. Glaeske, M.A. Radtke et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol* 2010;162:633-636
- 233 Cordoro KM. Management of Childhood Psoriasis. *Adv Dermatol* 2008;24:125-169
- 234 Stefanaki C, Lagogianni E, Verra P et al. Psoriasis in children: a retrospective analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(4):417-421
- 235 Dogra S, Kaur I. Childhood Psoriasis. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2010;76(4):357-365
- 236 van de Kerkhof PC, Barker J, Griffiths CE et al. Psoriasis: Consensus on topical therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:859-870
- 237 Kimball AB, Gold MH, Zib B et al. Clobetasol propionate emulsion formulation foam 0.05%; review of phase II open-label and phase III randomized controlled trials in steroids responsive dermatoses in adults and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:448-454
- 238 Steele JA, Choi K, Kwon PC. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:713-716
- 239 Zvunulov A, Anisfeld A, Metzker A. Efficacy of short-contact therapy with dithranol in childhood psoriasis. *Int J Dermatol* 1994;33:808-810
- 240 Jain VK, Aggarwai K, Jain K, Bansal A. Narrow-band UV-B phototherapy in childhood psoriasis. *Int J Dermatol* 2007;46:320-322
- 241 Holme SA, Anstey AV. Phototherapy and PUVA photochemotherapy in children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:69-75
- 242 Perrett CM, Ilchysyn A, Berth-Jones J. Cyclosporin in childhood psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003;14:113-118
- 243 Pang ML, Murase JE, Koo J. An updated review of acitretin: a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:953-964
- 244 Enbrel (etanercept) full prescribing information. Thousand Oaks, CA: Immunex Corp, marketed by Amgen and Wyeth Pharmaceuticals; 2009
- 245 Paller A, Siegfried E, Eichenfield L et al. Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(5):762-768
- 246 Sukhatme SV, Gottlieb AB. Pediatric psoriasis: updates in biologic therapies. *Dermatol Ther* 2009;22:34-39
- 247 Kwak-Kim JY, Gilman-Sachs A, Kim CE. Helper 1 and 2 immune responses in relationship to pregnancy, recurrent spontaneous abortions and infertility of repeated implantation failures. *Chem Immunol Allergy* 2005;88:64-79
- 248 Cohen-Barak E, Nachum Z, Rozenman D et al. Pregnancy outcomes in women with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(9):1041-1047
- 249 Raychaudhuri SP, Navare T, Gross J et al. Clinical course of psoriasis during pregnancy. *Int J Dermatol* 2003;42(7):518-520
- 250 Horn EJ, Chambers CD, Menter A et al. Pregnancy outcomes in psoriasis: why do we know so little? *J Am Acad Dermatol* 2009;61:e5-8
- 251 Yang YW, Chen CS, Chen YH et al. Psoriasis and pregnancy outcomes: A nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:71-77
- 252 Brightman L, Stefanato CM, Bhawan J et al. Third trimester impetigo herpetiformis treated with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:S62-64
- 253 Hazarika D. Generalized pustular psoriasis of pregnancy successfully treated with cyclosporine. *Ind J Dermatol, Venereol & Leprol* 2009;75(6):638-639

- 254 Weatherhead S, Robson SC, Reynolds N J. Management of psoriasis during pregnancy. *BMJ (International Edition)* 2007;334(7605):1218-1220
- 255 Singer EE, Reed JL, Ashoush S. Treatment with adalimumab and intravenous immunoglobulin improves pregnancy rates in women undergoing IVF. *Am J Reprod Immunol* 2009;61:113-120
- 256 Johnson DL, Jones KL, Chambers C. Pregnancy outcomes in women exposed to etanercept: the OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Project. *Arthritis Rheum* 2008;58(9):682
- 257 Polifka J, Brent L. The Safety and Risks of Using TNF- Antagonists During Pregnancy to Treat Psoriasis. *Curr Med Lit: Pediatrics* 2009;22(4):101-115
- 258 Koskvick HS, Magnussen AM, Skomvolf JF. One year follow-up of Etanercept exposed pregnancies. *Ann Rheum Dis* 2005;64(III):449
- 259 Mössner R, Reich K. Management of severe psoriasis with TNF antagonists Adalimumab, etanercept and infliximab. *Curr Probl Dermatol* 2009;38:143-155
- 260 Kwon HH, Kwon HI, Youn AI. Clinical study of psoriasis occurring over the age of 60 years: is elderly-onset psoriasis a distinct subtype? *Int J Dermatol* 2012;51(1):53-58
- 261 Smith ES, Fleischer AB, Feldman SR. Demographics of aging and skin disease. *Clin Geriatr Med* 2001;17(4):631-641
- 262 Parslew R, Trauslen J. Efficacy and local safety of calcipotriol/betamethasone ointment in the elderly patients with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 2005;15:37-39
- 263 Osmanovic A, Landin-Whihlmsen K, Larko O et al. UVB Therapy increases 25(OH) vitamin D synthesis in postmenopausal women with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:172-178
- 264 Yosipovich G, Tang BY. Practical management of psoriasis in the elderly: epidemiology, clinical aspects, quality of life patient education and treatment options. *Drugs Aging* 2002;19:847-863
- 265 Gorzdev I, Van Voorhee A, Gottlieb A et al. Psoriasis in the elderly: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(3):537-545
- 266 Mallon E, Bunker CB. HIV Associated Psoriasis. *AIDS Patient care & STD* 2000;14(5):239-246
- 267 Houpt KR, Beer JZ, Horn TD et al. Ultraviolet therapy of HIV-infected individuals: a panel discussion. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16:241-245
- 268 Allen BR. Use of cyclosporine for psoriasis in HIV positive patient. *Lancet* 1992;339:686
- 269 Maurer TA, Zackheim HS, Taffanelli L, et al. The use of methotrexate for the treatment of psoriasis in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:372-375
- 270 Tin P, Koo J. Use of etanercept in human immunodeficiency virus (HIV) and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. *Int J Dermatol* 2006;45(6):689-692
- 271 Bartke U, Venten I, Kreuter A et al. Human Immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriasis arthritis treated with Infliximab. *Br J Dermatol* 2004;150:784-786
- 272 De Socio G, Simonetti S, Stagni G. Clinical improvement of psoriasis in an AIDS patient effectively treated with combination antiretroviral therapy. *Scand J Inf Dis* 2006; 38(1):74-75
- 273 Mahajan VK, Sharma NL, Sarin S et al. Triple antiretroviral therapy improves psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection: a clinic-therapeutic experience. *J Eu Acad Dermatol Venereol* 2008;22(8):1017-1018
- 274 Morar N, Willis-Owen S, Maurer T et al. HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management. *Lancet Inf Dis* 2010;10(7):470-478
- 275 Bonnekon B, Wevers A, Geisel J et al. Antiproliferative potential of zidovudine in human keratinocyte cultures. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:483-490
- 276 Namazi MR. Paradoxical Exacerbation of Psoriasis in AIDS: Proposed Explanations Including the Potential Roles of Substance P and Gram-negative Bacteria. *Autoimmunity* 2004;37(1):67-71
- 277 Stine JG, Bass M, Ibrahim D et al. Dermatologists' Awareness of and Screening Practices for Hepatitis B Virus infection Before Initiating Tumor Necrosis Factor- Inhibitor Therapy. *South Med J* 2011;104(12):781-788
- 278 Menon K, Voorhees A S V, Bebo B F et al. For the National Psoriasis Foundation. Psoriasis in patients with HIV infection: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:291-299
- 279 Nosotti I, Francesconi F, Izzi S et al. Safety of antitumor necrosis factor- therapy in psoriatic patients with hepatitis B virus infection. *Br J Dermatol* 2010;162(6):1408-1410
- 280 Carroll M, Forgioni M. Use of Tumor Necrosis Factor inhibitors in Hepatitis B surface antigen positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol* 2010;1021-1029
- 281 Fotiadou C, Lazaridou E, Ioannides D. Safety of anti-tumor necrosis factor- agents in psoriasis patients who were chronic hepatitis B carriers: a retrospective report of seven patients and brief review of the literature. *J Eu Acad Dermatol Venereol* 2011;25(4):471-474
- 282 Ashcroft DM, Po ALW, Williams HC et al. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ* 2000;320: 963-967
- 283 Imafuku I, Tashiro A, Furue M. Cyclosporin treatment of psoriasis in a patient with chronic hepatitis C. *Br J Dermatol* 2007;156:1367-1369
- 284 Brunasso A, Puntoni M, Gulia A et al. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatol* 2011;50(9):1700-1711
- 285 Khanna M, Shirodkar M, Gotlieb A. Etanercept therapy in patients with autoimmunity and hepatitis C. *J Dermatol Ther* 2003;14:229-232
- 286 Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C infection and anti-tumor necrosis factor alpha: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;16:1366-1371
- 287 Behnam S, Hindiye R, Fife D et al. Etanercept as prophylactic psoriatic therapy before interferon- α and ribavirin treatment for active hepatitis C infection. *Clin Exp Dermatol* 2009;35:397-398
- 288 Zein NN, Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005;42:315-322
- 289 Wall SM, Johansen MJ, Molony DA, DuBose TD Jr, Jaffe N, Madden T. Effective clearance of methotrexate using high-flux hemodialysis membranes. *Am J Kidney Dis* 1996;28:846-854
- 290 Aronoff GR. Dose adjustment in renal impairment: response from drug prescribing in renal failure. *Br Med J* 2005;331:293-294

- 291 Vega J, de L Rodriguez M, Vasquez A et al. Bone marrow aplasia during hemodialysis successfully treated with cyclosporine. Report of one case. *Rev Med Chil* 2004;132:989-994
- 292 Hueber AJ, Tunc A, Schett G et al. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy in patients with impaired renal function. *Ann Rheum Dis* 2007;66:981-982
- 293 Saougou J, Papagoras C, Markatseli T et al. A case report of a psoriatic arthritis patient on hemodialysis treated with tumor necrosis factor blocking agent and a literature review. *Clin Rheumatol* 2010;29:1455-1459
- 294 Chen YJ, Wu CY, Chen TJ et al. The risk of cancer in patients with psoriasis: A population-based cohort study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(1):84-91
- 295 Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159:2-9,
- 296 Gladman DD. Mortality in patients with psoriasis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:562-565
- 297 Stern RS. Lymphoma risk in psoriasis: results of the PUVA follow-up study. *Arch Dermatol* 2006;142:1132-1135
- 298 Man I, Crombie IK, Daw RS et al. The photocarcinogenic risk of narrowband UVB (TL-01) phototherapy: early follow-up data. *Br J Dermatol* 2005; 152:755-757
- 299 Onozawa H, Ishii Y, Yamada M et al. [A case of stage III B advanced gastric cancer with psoriasis vulgaris responding to S-1/CDDP neoadjuvant chemotherapy leading to a pathologically complete response]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2011;38(5):823-836
- 300 Rahier JF, Moutschen M, Gompel AVR et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatol* 2010; 49(10):1815-1827
- 301 Araujo ML, Burgos MG, Moura IS. Nutritional influences in psoriasis. *An Bras Dermatol* 2009;84(1):90-92
- 302 Walters M. The significance of diet and associated factors in psoriasis. *Hautarzt*. 2006;57(11):999-1004
- 303 Ricketts JR, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Nutrition and psoriasis. *Clin Dermatol* 2010;28(6):615-626
- 304 Walters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* 2005;153(4):706-714
- 305 Farias MM, Achurra P, Boza C et al. Psoriasis Following Bariatric Surgery: Clinical Evolution and Impact on Quality of Life on 10 patients. *Obes Surg* 2012;22(6):877-80
- 306 Hossler EW, Maroon MS, Mowad CM. Gastric bypass surgery improves psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(1):198-200
- 307 de Menezes Ettinger JE, Azaro E, de Souza CA et al. Remission of psoriasis after open gastric bypass. *Obes Surg* 2006;16(1):94-97
- 308 Raychaudhuri SP, Gross J. Psoriasis risk factors: role of lifestyle practices. *Cutis* 2000;66(5):348-352
- 309 Jankovic S, Raznatovic M, Marinkovic J et al. Risk factors for psoriasis: A case-control study. *J Dermatol* 2009;36(6):328-334
- 310 Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. Alcohol as a risk factor for plaque-type psoriasis. *Cutis* 2005;76(3):181-185
- 311 Sarilar M, Koi E, Dervinca F. Personal experiences of the psoriasis and its relation to the stressful life events. *Coll Antropol* 2011;35(2):241-243
- 312 Basavaraj KH, Navya MA, Rashmi R. Stress and quality of life in psoriasis: an update. *Int J Dermatol* 2011;50(7):783-792
- 313 Eghileb A. M, Davies EEG, Finlay AY. Psoriasis has a major secondary impact on the lives of family members and partners. *Br J Dermatol* 2007;156(6):1245-1250
- 314 Karamfilov T, Elsner P. Sports as a risk factor and therapeutic principle in dermatology. *Hautarzt* 2002;53(2):98-103
- 315 Gambichler T, Küster W, Kreuter A et al. Balneophototherapy — combined treatment of psoriasis vulgaris and atopic dermatitis with salt water baths and artificial ultraviolet radiation. *J Eur Acad Dermatol & Venereol* 2000;14(15):425-428
- 316 Mørk C, Øzek M, Wahl AK. Psoriasis and psoriatic arthritis—is climate therapy a treatment or a leisure activity? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004;124(1):60-62
- 317 Klein A, Schiffner R, Schiffner-Rohe J et al. A randomized clinical trial in psoriasis: synchronous balneophototherapy with bathing in Dead Sea salt solution plus narrowband UVB vs. narrowband UVB alone (TOMESA-study group). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(5):570-578
- 318 Dawe RS, Yule S, Cameron H et al. A randomized controlled comparison of the efficacy of Dead Sea salt balneophototherapy vs. narrowband ultraviolet B monotherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2005;153(3):613-619
- 319 Oumeish OY. The philosophical, cultural, and historical aspects of complementary, alternative, unconventional, and integrative medical in the old world. *Arch Dermatol* 1998;134:1373-1386
- 320 Verdolini R, Bugatti L, Filosa G et al. Old fashioned sodium bicarbonate baths for the treatment of psoriasis in the era of futuristic biologics: an old ally to be rescued. *J Dermatolog Treat* 2005;16(1):26-30
- 321 Bruner CR, Feldman SR, Ventrapragada M et al. A systematic review of adverse effects associated with topical treatments for psoriasis. *Dermatol Online J* 2003;9:2
- 322 Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:563-569
- 323 Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:206-212

Impreso en Febrero 2013
Printing Technique S.A.
Costa Rica
1.600 ejemplares
Edición: BRL Research Ltda.

