

# Guía de práctica clínica para el tratamiento de la psoriasis en Colombia

---

Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología  
y Cirugía Dermatológica

## EDITORES

Cesar Fernando González Ardila  
Ángela María Londoño García  
Carolina Ivette Cortés Correa

## **Guías basadas en la evidencia para el manejo de la psoriasis en Colombia**

### **Editores**

Cesar Fernando González Ardila  
Ángela María Londoño García  
Carolina Ivette Cortés Correa  
Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica - AsoColDerma  
Grupo Colombiano de Psoriasis y Artritis Psoriásica - ColPsor  
2018

### **Corrección de estilo**

Andrés Mantilla Meluk

### **Diagramación**

Valentina Vergara Gómez

### **Impresión**

Panamericana Formas e Impresos S.A.  
Impreso en Colombia / Printed in Colombia

### **Todos los derechos reservados.**

Prohibida la reproducción total o parcial, dentro o fuera de Colombia, del material escrito y gráfico sin autorización expresa de los editores. Las ideas y fotografías expuestas en este libro son responsabilidad exclusiva de los respectivos autores.

# Miembros del grupo desarrollador de la guía

---

## EDITORES

### Cesar Fernando González Ardila

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología  
Diplomado en Inmunología Clínica  
Grupo Colombiano de Psoriasis y Artritis  
Psoriásica - ColPsor  
International Psoriasis Council - IPC  
Bogotá, Colombia

### Ángela María Londoño García

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología  
Magíster en Epidemiología  
Grupo Colombiano de Psoriasis y Artritis  
Psoriásica - ColPsor  
International Psoriasis Council - IPC  
Universidad CES  
Medellín, Colombia

### Carolina Ivette Cortés Correa

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología  
Grupo Colombiano de Psoriasis y Artritis  
Psoriásica - ColPsor  
Hospital Universitario La Samaritana  
Universidad Los Andes  
Bogotá, Colombia

## EXPERTOS CLÍNICOS EN DERMATOLOGÍA

### Julio Roberto Amador Patarroyo

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología  
Magíster en Epidemiología Clínica  
Clínica Universidad de La Sabana  
Bogotá, Colombia

### Ana Isabel Arango Trujillo

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología  
Sura EPS  
Medellín, Colombia

### Jonathan Argüello Moya

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología  
AsoColDerma  
Grupo Colombiano de Psoriasis y Artritis  
Psoriásica - ColPsor  
Quibdó, Colombia

### Zay Beatriz Cárdenas Martínez

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología  
Fellow en Cirugía Dermatológica  
Diplomado en Inmunología  
Clínica del Río  
Promosalud de Córdoba  
Sincelejo, Colombia

### Mónica Lorena Cárdenas Pérez

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología y Cirugía  
Dermatológica  
Universidad del Valle  
AsoColDerma  
Cali, Colombia

### Héctor José Castellanos Lorduy

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología  
Universidad Nacional de Colombia  
Hospital La Samaritana  
Bogotá, Colombia

### Juan Raúl Castro Ayarza

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología  
Especialista en Docencia Universitaria  
Magíster en Dermatología Oncológica  
Docente Adjunto, Universidad Nacional de Colombia  
Grupo Colombiano de Psoriasis y Artritis  
Psoriásica - ColPsor  
Bogotá, Colombia

### Luis Antonio Castro Gómez

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología  
Especialista en Docencia Universitaria  
Universidad Militar Nueva Granada  
Bogotá, Colombia

### Manuel Darío Franco Franco

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología  
Universidad El Bosque  
Grupo Colombiano de Psoriasis y Artritis  
Psoriásica - ColPsor  
Bogotá, Colombia

### Mario Fernando Franco Guío

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología  
AsoColDerma  
CILAD  
Unidad Dermatológica Láser  
Pereira, Colombia

### Natalia Hernández Mantilla

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología, Alergias  
Cutáneas y Dermatología Genital  
Gastroped y Dermatosoluciones  
Grupo Colombiano de Psoriasis y Artritis  
Psoriásica - ColPsor  
Presidente, AsoColDerma  
Bogotá, Colombia

### Sol Beatriz Jiménez Tamayo

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología  
Universidad CES  
Medellín, Colombia

### Esperanza María Meléndez Ramírez

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología  
Hospital Universitario del Norte  
Bogotá, Colombia

### Ana María Muñoz Monsalve

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología  
Magíster en Epidemiología Clínica  
Universidad Pontificia Bolivariana  
Medellín, Colombia

**Mónica Paola Novoa Candia**

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología Pediátrica  
Especialista en Docencia Universitaria  
Diplomado en Inmunología  
Hospital San José  
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud  
Centro Dermatológico “Federico Lleras Acosta”  
Bogotá, Colombia

**Carlos Alberto Ojeda Trujillo**

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología  
Hospital Universitario La Samaritana  
Bogotá, Colombia

**Elkin Peñaranda Contreras**

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología y Dermatología Oncológica  
Grupo Colombiano de Psoriasis y Artritis Psoriásica - ColPsor  
Expresidente, AsoColDerma  
Bogotá, Colombia

**Ángela Seidel Arango**

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología  
AsoColDerma  
Hospital San Juan de Dios de Armenia  
Armenia, Colombia

**Mariela Taveras Zafra**

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología y Dermatología Pediátrica  
AsoColDerma  
Bogotá, Colombia

**Myriam Jazmín Vargas Bermúdez**

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología  
Universidad del Valle  
Grupo Colombiano de Psoriasis y Artritis Psoriásica - ColPsor  
Docente, Posgrado Escuela de Dermatología, Universidad del Valle  
Hospital Universitario del Valle  
Cali, Colombia

**Gloria Andrea Vargas Suaza**

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología  
IPS Universitaria, Universidad de Antioquia  
Hospital San Vicente de Paúl  
Medellín, Colombia

**Carolina Velásquez Botero**

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología  
Universidad CES  
Medellín, Colombia

**Margarita María Velásquez Lopera**

Médico Cirujano  
Especialista en Dermatología  
Doctorado en Ciencias Básicas  
Biomédicas con énfasis en Inmunología  
Sección de Dermatología y Centro de Investigaciones Dermatológicas - CIDERM  
Universidad de Antioquia  
Medellín, Colombia

**EXPERTOS CLÍNICOS EN REUMATOLOGÍA**

**Adriana Beltrán Ostos**

Médico Cirujano  
Especialista en Reumatología  
Magíster en Epidemiología Clínica  
Hospital Militar Central  
Bogotá, Colombia

**Óscar Jair Felipe Díaz**

Médico Cirujano  
Especialista en Reumatología  
Coordinador, Clínica de Artritis Medicarte  
Clínica Las Vegas, Medellín  
Medellín, Colombia

**Daniel Gerardo Fernández Ávila**

Médico Cirujano  
Especialista en Reumatología  
Especialista en Gerencia de la Salud Pública  
Doctor (c) en Epidemiología Clínica  
Profesor Asistente, Pontificia Universidad Javeriana  
Hospital Universitario San Ignacio  
Bogotá, Colombia

**Daniel Jaramillo Arroyave**

Médico Cirujano  
Especialista en Reumatología y Epidemiología  
Docente, Facultad de Medicina  
División de Salud Pública, Departamento de Medicina Interna  
Universidad CES, Universidad de Antioquia  
Medellín, Colombia

**EXPERTOS METODOLÓGICOS**

**Diana Carolina Beltrán Torres**

Especialista en Epidemiología Clínica  
Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud  
Bogotá, Colombia

**Martín Alonso Cañón Muñoz**

Magíster en Epidemiología Clínica  
Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud  
Bogotá, Colombia

**Kristian Andrés Espinosa Garnica**

Magíster en Epidemiología Clínica  
Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud  
Bogotá, Colombia

**John Edwin Feliciano Alfonso**

Magíster en Epidemiología Clínica  
Especialista en Estadística  
Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud  
Bogotá, Colombia

**Andrés Leonardo González Rangel**

Magíster en Epidemiología Clínica  
Líder Metodológico  
Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud  
Bogotá, Colombia

**Claudia Irene Ibáñez Antequera**

Magíster en Epidemiología Clínica  
Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud  
Bogotá, Colombia

**David Fernando López Daza**

Especialista en Epidemiología Clínica  
Coordinador Operativo  
Instituto para la Evaluación de la Calidad  
y Atención en Salud  
Bogotá, Colombia

**Ricardo Alfonso Merchán Chaverra**

Magíster (c) en Epidemiología Clínica  
Instituto para la Evaluación de la Calidad  
y Atención en Salud  
Bogotá, Colombia

**Lina María Rincón Martínez**

Magíster (c) en Epidemiología Clínica  
Instituto para la Evaluación de la Calidad  
y Atención en Salud  
Bogotá, Colombia

**Andrea Esperanza Rodríguez Hernández**

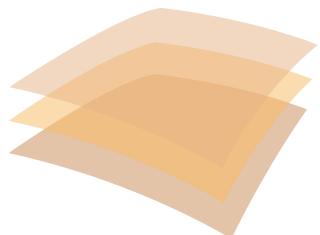
Instituto para la Evaluación de la Calidad  
y Atención en Salud  
Bogotá, Colombia

**Maria Teresa Vallejo Ortega**

Magíster en Epidemiología Clínica  
Instituto para la Evaluación de la Calidad  
y Atención en Salud  
Bogotá, Colombia

**REPRESENTANTE DE PACIENTES****Guillermo Gutiérrez**

Paciente  
Periodista y Comunicador Social  
Director, Fundación de Apoyo al Paciente  
con Psoriasis en Colombia - Fundapso  
Vicepresidente de: Alapsos.(Alianza  
Latinoamericana de Psoriasis)  
Bogotá, Colombia

**AsoColDerma**

Asociación Colombiana de Dermatología  
y Cirugía Dermatológica



La Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica está indexada en:

IMBIOMED // EBSCO // PUBLINDEX

Esta revista está disponible en formato digital, en la dirección electrónica: [www.revistasocolderma.org](http://www.revistasocolderma.org)

**INFORMACIÓN GENERAL:** Los editores y la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica no asumen ninguna responsabilidad por cualquier daño o injuria a personas u objetos resultantes de la utilización o aplicación de cualquier producto, procedimiento, cirugías, instrucciones o ideas contenidos en el material publicado en esta revista. Ningún procedimiento, prueba o terapia debe ser llevado a cabo, a menos que a juicio del lector se justifique el riesgo. Debido a los constantes cambios y adelantos en la ciencia médica, se recomienda que se haga una verificación independiente de los diagnósticos y las dosificaciones de los medicamentos. Los productos mencionados y sus dosis no son responsabilidad de sus autores.

Las aseveraciones y opiniones expresadas por los autores son propias de ellos y

no necesariamente compartidas por los editores o la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, quienes declinan toda responsabilidad por tal material, así como no garantizan, apoyan ni autorizan ningún producto o servicio anunciado en esta publicación, ni garantizan ninguna oferta hecha por el fabricante de dicho producto o servicio.

Aunque se espera que todo el material publicitario esté conforme con la ética médica y los estándares actuales, su inclusión en esta publicación no es una garantía o apoyo de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica o de los editores a la calidad de cualquier producto anunciado.

©2012 Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.

Todos los derechos reservados. Depósito legal: 2377 S

# Agradecimientos

El Comité editor y los autores de la *Guía de práctica clínica para el tratamiento de la psoriasis en Colombia* queremos manifestar nuestros agradecimientos a todas las personas que hicieron que este ambicioso proyecto fuese una realidad.

A Isabel Cuellar, Paola Cárdenas, Rafael Rivera y Fernando Valenzuela, por su contribución como evaluadores de las guías; a Carlos Pérez, Rodrigo Restrepo, Natalia Hernández y Elkin Peñaranda y a los presidentes de los capítulos regionales de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.

A nuestras familias, por habernos permitido compartir el tiempo que debíamos dedicar a ellas, para poder ofrecer lo mejor de nuestro conocimiento al servicio de nuestros colegas, pacientes y amigos.

Asimismo, queremos expresar un sincero agradecimiento a Juan Camilo Gómez, director de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, por su inquebrantable apoyo durante toda la elaboración del manuscrito y sin el cual hubiese sido imposible desarrollar con éxito este documento.

## REVISIÓN EXTERNA

---

LA PRESENTE GPC FUE REVISADA Y VALIDADA EN LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS Y TÉCNICOS DE FORMA INDEPENDIENTE POR EL INSTITUTO DE EVALUACIÓN TECNOLÓGICA EN SALUD (IETS).



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

## Prólogo

Cuando los amigos le solicitan a uno que escriba el prólogo para una obra médica, las responsabilidades son muy grandes. La primera es crear la idea de lo que significa una obra, otra es mirar y leer la seriedad y la responsabilidad con la que fue escrita y, por último, entender la importancia que puede tener para el estudio de los colegas, especialmente jóvenes, que tienen mucha esperanza en ver algo que les sirva para su aprendizaje y para la conducta de su vida profesional.

Leyendo una y otra vez esta obra que pretendía ser una guía de manejo de algo tan complejo como la psoriasis, escrita por jóvenes dermatólogos en su mayoría, el futuro de la dermatología colombiana, que ya es presente, se convirtió en un excelente escrito del tema y en sí es una obra que debe leer todo especialista en dermatología y especialmente al que le guste este tema.

Los autores, todos reconocidos en el ambiente dermatológico, por diferentes razones, foros, congresos, artículos médicos, cátedra universitaria, muchos con reconocimiento de algunas facultades de Medicina en investigación, epidemiología, entre otros, pero todos muy reconocidos a pesar de la juventud de la mayoría.

La obra, así la podemos llamar, es muy completa, abarca todos los temas referentes a tan difícil entidad médica, que hoy ocupa un primer lugar no solo en morbilidad sino en conocimiento de nuevas moléculas, nuevas relaciones con otras patología y que ha avanzado mucho, no lo suficiente aún, en el campo de la terapéutica y ha sido escrita, tratada e investigada por cada autor en forma seria y muy bien entendida, por lo que el conocimiento en el tema para quien la lea será muy rápido y muy fácil de lograr.

Es muy cómoda, amena y llena de avances y conocimientos. Definiciones excelentes, enfoques terapéuticos muy bien descritos y bibliografía muy completa para que todos podamos ahondar un poco más en el conocimiento.

Además de los autores, debemos felicitar y agradecer a todas aquellas entidades que han patrocinado este libro, en especial a la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica (AsoColDerma), a su junta directiva y al grupo que la rodea, por este esfuerzo y esta correlación con lo que debe ser la asociación gremial y la asociación académica.

Mil gracias por darme el honor de plasmar el prólogo y nuevamente los quiero invitar a que no “bajen la guardia” y sigan realizando obras como esta, que vale la pena leer, revisar, discutir en los foros y en las escuelas de dermatología, lo mismo que en el quehacer permanente. La tendré en mi biblioteca, donde guardo aquellos trabajos sobre tantos temas difíciles e ignorados de la Dermatología.

Mil gracias,

Dr. Juan Guillermo Chalela Mantilla

# Guía de práctica clínica para el tratamiento de la psoriasis en Colombia

---

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE DERMATOLOGÍA Y CIRUGÍA DERMATOLÓGICA -  
ASOCOLDERMA

## EDITORES

Cesar Fernando González Ardila  
Ángela María Londoño García  
Carolina Ivette Cortés Correa



## Actualización de la guía de práctica clínica

---

Se aconseja evaluar la necesidad de actualización de esta guía de práctica clínica en 4 años, a partir de la fecha de la publicación, o cuando exista evidencia científica que modifique las recomendaciones aquí presentadas. Para lo anterior, lleve a cabo las siguientes acciones:

- Selección y priorización de preguntas clínicas para la actualización, teniendo en cuenta la publicación de evidencia reciente que presente nuevas intervenciones, nuevos desenlaces de interés y evaluaciones económicas.
  - Actualización de las estrategias de búsqueda de literatura utilizadas en esta guía, dos (2) meses antes de la fecha en la que fueron realizadas.
  - Evaluación de la evidencia según los mejores estándares metodológicos disponibles (por ejemplo, metodología GRADE).
  - Ajuste del cuerpo de la evidencia a partir de la nueva información.
  - Actualización de las recomendaciones clínicas.
  - Modificación de las recomendaciones trazadoras e indicadores de cumplimiento.
- 

## Declaración de conflictos de interés

---

La declaración de conflictos de interés fue realizada por el grupo desarrollador de la guía (GDG) al inicio del proceso de elaboración y durante el consenso de expertos. Todos los conflictos fueron revisados y analizados por una terna del GDG, con el fin de establecer los especialistas que debían ser excluidos de una parte o de todo el proceso de elaboración y cuáles profesionales podrían participar en la votación durante el consenso de expertos.

---

## Financiación

---

La fuente de los recursos económicos para la elaboración de esta guía de práctica clínica fue aportada en partes iguales, y en orden alfabético, por los laboratorios Abbvie, Janssen, Lilly, Novartis y Pfizer.

---

## Declaración de independencia editorial

---

El desarrollo de la guía de práctica clínica y la construcción de las recomendaciones clínicas fueron realizadas de manera independiente por el GDG de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. Las entidades financieras hicieron el seguimiento a la elaboración del presente documento; sin embargo, no tuvieron injerencia en su contenido.

## TABLA DE CONTENIDO

Tabla de contenido	S10
Introducción	S18
Alcance y objetivos de la guía de práctica clínica	S19
1. Resumen de recomendaciones	S24
1.1 Tratamiento tópico más indicado en pacientes con psoriasis leve	S25
1.2 Tratamiento farmacológico no biológico más indicado en adultos con psoriasis moderada a grave	S25
1.3 Tratamiento no farmacológico más indicado en pacientes con psoriasis o artritis psoriásica	S26
1.4 Tratamiento tópico combinado con el tratamiento sistémico en pacientes con psoriasis moderada a grave	S26
1.5 Tratamiento combinado con medicamentos sistémicos en pacientes con psoriasis moderada a grave	S27
1.6 Tratamiento farmacológico biológico más indicado en adultos con psoriasis moderada a grave	S28
1.7 Tratamiento farmacológico biológico más indicado en pacientes con psoriasis con falla terapéutica al primer biológico instaurado	S28
1.8 Tratamiento con biológicos en pacientes con psoriasis moderada a grave cuando ha habido interrupción o intermitencia con el tratamiento	S29
1.9 Tratamiento combinado con biológicos más no biológicos en pacientes con psoriasis moderada a grave	S29
1.10 Tratamiento farmacológico biológico más indicado en pacientes con psoriasis en localizaciones como cuero cabelludo, uñas, tipo pustulosa, eritrodérmica, invertida, genital o palmoplantar	S30
1.11 Tratamiento farmacológico no biológico más indicado en pacientes con psoriasis en localizaciones como cuero cabelludo, uñas, tipo pustulosa, eritrodérmica, invertida, genital o palmoplantar	S32
1.12 Tratamiento en pacientes con psoriasis que tengan alguna condición especial	S34
1.12.1 Embarazo	S34
1.12.2 Hombres con metotrexato	S34
1.12.3 Hepatitis B	S35
1.12.4 Hepatitis C	S36
1.12.5 Virus de la inmunodeficiencia humana	S36
1.13 Efectos cardiovasculares de la psoriasis en comparación con población sana	S37
1.14 Efectos adversos cardiovasculares del tratamiento farmacológico biológico y no biológico en pacientes con psoriasis	S38
1.15 Tratamiento farmacológico biológico más indicado en niños con psoriasis moderada a grave	S39
1.16 Tratamiento farmacológico no biológico más indicado en niños con psoriasis moderada a grave	S40
1.17 Tratamiento farmacológico biológico más indicado en pacientes con artritis psoriásica con compromiso axial	S41
1.18 Tratamiento farmacológico biológico más indicado en pacientes con artritis psoriásica con compromiso periférico	S42

1.19	Tratamiento farmacológico no biológico más indicado en pacientes con artritis psoriásica	S43
2	Metodología	S45
2.1	Conformación del grupo desarrollador	S45
2.2	Elaboración de preguntas	S45
2.3	Priorización de desenlaces	S45
2.4	Guías de práctica clínica existentes	S45
2.5	Búsqueda, selección y evaluación de la evidencia	S46
2.5.1	Búsqueda de la literatura	S46
2.5.2	Selección de la evidencia	S46
2.5.3	Composición del bloque de evidencia	S46
2.5.4	Evaluación de la calidad de la evidencia	S47
2.6	Extracción y síntesis	S47
2.7	Formulación de las recomendaciones	S47
2.8	Valores y preferencias de los pacientes	S48
	Referencias	S48
	Anexos	S50
3	Epidemiología de la psoriasis	S61
3.1	Contexto sociodemográfico	S61
3.2	Situación en Colombia	S61
3.3	Situación en Latinoamérica	S62
	Referencias	S62
4	Definición e inmunopatogénesis	S64
4.1	Introducción	S64
4.2	Patogénesis de la psoriasis	S64
4.2.1	Factores genéticos	S64
4.2.2	Factores ambientales	S65
4.2.3	Factores inmunológicos	S66
4.3	Inmunidad adaptativa en psoriasis	S67
4.3.1	Linfocitos T	S67
4.3.2	Células T reguladoras ( $T_{reg}$ )	S70
4.3.3	Linfocitos B	S70
4.3.4	Células de la inmunidad innata	S70
4.4	Aspectos de la inmunopatogénesis de la artropatía y entesopatía psoriásica	S73
4.5	Alteraciones en la reabsorción ósea	S73
4.6	Angiogénesis y estrés oxidativo. Mecanismos comunes de psoriasis y arterioesclerosis	S73
4.6.1	Factores proangiogénicos que promueven el fenotipo psoriásico	S73
4.6.2	Estrés oxidativo	S74
4.6.3	Biomarcadores en psoriasis	S74
4.7	Consideraciones finales	S74
	Referencias	S75

5	Características de la atención	S79
5.1	Introducción	S79
5.2	Evaluación clínica	S79
5.2.1	Establecer la gravedad de la enfermedad	S79
5.2.2	Determinar el impacto de la enfermedad en el bienestar biopsicosocial	S80
5.2.3	Evaluar el compromiso ungular	S80
5.2.4	Identificar el compromiso de zonas de alto impacto o difícil manejo	S81
5.2.5	Buscar la presencia de comorbilidades	S81
5.2.6	Determinar si presenta o no artritis psoriásica	S81
5.3	Conclusión	S82
5.4	Anexos	S83
	Referencias	S91
6	Tratamiento tópico	S92
6.1	Introducción	S92
6.2	Marco teórico	S92
6.3	Tratamiento tópico más indicado en pacientes con psoriasis leve	S95
6.3.1	Pregunta 1. ¿Cuál es el tratamiento tópico más indicado en pacientes con psoriasis leve?	S95
6.3.2	Recomendaciones	S95
6.3.3	Resumen de la evidencia	S95
6.3.4	De la evidencia a la recomendación	S99
	Referencias	S100
7	Tratamiento sistémico	S101
7.1	Introducción	S101
7.2	Marco teórico	S101
7.2.1	Acitretín	S101
7.2.2	Ciclosporina	S103
7.2.3	Metotrexato	S108
7.2.4	Fototerapia	S111
7.3	Tratamiento farmacológico no biológico más indicado en adultos con psoriasis moderada a grave	S112
7.3.1	Pregunta 2. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico no biológico más indicado en adultos con psoriasis moderada a grave?	S112
7.3.2	Recomendaciones	S112
7.3.3	Resumen de la evidencia	S113
7.4	Tratamiento no farmacológico más indicado en pacientes con psoriasis o artritis psoriásica	S114
7.4.1	Pregunta 3. ¿Cuál es el tratamiento no farmacológico más indicado en pacientes con psoriasis o artritis psoriásica?	S114
7.4.2	Recomendaciones	S114
7.4.3	Resumen de la evidencia	S115
7.5	Tratamiento tópico combinado con el tratamiento sistémico en pacientes con psoriasis moderada a grave	S115

7.5.1	Pregunta 4. ¿Es eficaz el tratamiento tópico combinado con el tratamiento sistémico en pacientes con psoriasis moderada a grave?	S115
7.5.2	Recomendación	S115
7.5.3	Resumen de la evidencia	S116
7.6	Tratamiento combinado con medicamentos sistémicos en pacientes con psoriasis moderada a grave	S119
7.6.1	Pregunta 5. ¿Es eficaz el tratamiento combinado con medicamentos sistémicos en pacientes con psoriasis moderada a grave?	S119
7.6.2	Recomendaciones	S119
7.6.3	Resumen de la evidencia	S120
7.7	De la evidencia a las recomendaciones	S122
	Referencias	S123
8	Tratamiento biológico	S125
8.1	Introducción	S125
8.2	Marco teórico	S125
8.2.1	Inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-FNT)	S125
8.2.2	Inhibidores de la IL-12/IL-23	S126
8.2.3	Inhibidores de la IL-23	S127
8.2.4	Inhibidores de la IL-17	S127
8.3	Medicamentos biosimilares	S128
8.4	Indicaciones del tratamiento biológico	S128
8.5	Tuberculosis	S129
8.5.1	Algoritmo diagnóstico de la tuberculosis	S130
8.5.2	Tratamiento de la tuberculosis latente	S130
8.6	Tratamiento farmacológico biológico más indicado en adultos con psoriasis moderada a grave	S131
8.6.1	Pregunta 6. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico biológico más indicado en adultos con psoriasis moderada a grave?	S131
8.6.2	Recomendaciones	S131
8.6.3	Resumen de la evidencia	S131
8.7	Tratamiento farmacológico biológico más indicado en pacientes con psoriasis con falla terapéutica al primer biológico instaurado	S139
8.7.1	Pregunta 7. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico biológico más indicado en pacientes con psoriasis con falla terapéutica al primer biológico instaurado?	S139
8.7.2	Recomendaciones	S139
8.7.3	Resumen de la evidencia	S140
8.8	Tratamiento con biológicos en pacientes con psoriasis moderada a grave cuando ha habido interrupción o intermitencia con el tratamiento	S141
8.8.1	Pregunta 8. ¿Es eficaz el tratamiento con biológicos en pacientes con psoriasis moderada a grave cuando ha habido interrupción o intermitencia con el tratamiento?	S141
8.8.2	Recomendación	S141
8.8.3	Resumen de la evidencia	S141

8.9	Tratamiento combinado con biológicos más no biológicos en pacientes con psoriasis moderada a grave	S145
8.9.1	Pregunta 9. ¿Es eficaz el tratamiento combinado con biológicos más no biológicos en pacientes con psoriasis moderada a grave?	S145
8.9.2	Recomendaciones	S145
8.9.3	Resumen de la evidencia	S145
8.9.4	De la evidencia a las recomendaciones	S147
8.10	Algoritmos de manejo	S149
8.10.1	Flujograma de tratamiento de la psoriasis moderada a grave	S149
	Referencias	S150
9	Formas especiales de psoriasis: enfoque y tratamiento	S154
9.1	Introducción	S154
9.2	Marco teórico	S154
9.2.1	Psoriasis palmoplantar	S154
9.2.2	Psoriasis pustulosa generalizada	S155
9.2.3	Psoriasis intertriginosa o en genitales	S155
9.2.4	Psoriasis en gotas	S155
9.2.5	Psoriasis del cuero cabelludo	S155
9.2.6	Psoriasis ungueal	S156
9.2.7	Psoriasis eritrodérmica	S156
9.3	Tratamiento farmacológico biológico más indicado en pacientes con psoriasis en localizaciones como cuero cabelludo, uñas, tipo pustulosa, eritrodérmica, invertida, genital o palmoplantar	S157
9.3.1	Pregunta 10. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico biológico más indicado en pacientes con psoriasis en localizaciones como cuero cabelludo, uñas, tipo pustulosa, eritrodérmica, invertida, genital o palmoplantar?	S157
9.3.2	Recomendaciones	S157
9.3.3	Resumen de la evidencia	S159
9.4	Tratamiento farmacológico no biológico más indicado en pacientes con psoriasis en localizaciones como cuero cabelludo, uñas, tipo pustulosa, eritrodérmica, invertida, genital o palmoplantar	S163
9.4.1	Pregunta 11. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico no biológico más indicado en pacientes con psoriasis en localizaciones como cuero cabelludo, uñas, tipo pustulosa, eritrodérmica, invertida, genital o palmoplantar?	S163
9.4.2	Recomendaciones	S163
9.4.3	Resumen de la evidencia	S165
9.4.4	Psoriasis pustulosa palmoplantar	S166
9.5	De la evidencia a las recomendaciones	S168
9.6	Algoritmo de manejo	S170
	Referencias	S171
10	Situaciones especiales en psoriasis: enfoque y tratamiento	S174
10.1	Introducción	S174

10.2	Marco teórico	S174
10.2.1	Factores de riesgo cardiovascular y psoriasis	S174
10.2.2	Enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD)	S176
10.2.3	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	S176
10.2.4	Enfermedad renal crónica	S176
10.2.5	Comorbilidades asociadas con el estilo de vida o los medicamentos	S176
10.3	Tratamiento en pacientes con psoriasis que tengan alguna condición especial	S178
10.3.1	Pregunta 12. ¿Cuál es la mejor opción de tratamiento en pacientes con psoriasis que tengan alguna condición especial?	S178
10.3.2	Recomendaciones	S178
10.3.3	Resumen de la evidencia	S182
10.4	Efectos cardiovasculares de la psoriasis en comparación con población sana	S185
10.4.1	Pregunta 13. ¿Cuáles son los efectos cardiovasculares de la psoriasis en comparación con población sana?	S185
10.4.2	Recomendaciones	S185
10.4.3	Resumen de la evidencia	S186
10.5	Efectos adversos cardiovasculares del tratamiento farmacológico biológico y no biológico en pacientes con psoriasis	S186
10.5.1	Pregunta 14. ¿Cuáles son los efectos adversos cardiovasculares del tratamiento farmacológico biológico y no biológico en pacientes con psoriasis?	S186
10.5.2	Recomendaciones	S186
10.5.3	Resumen de la evidencia	S187
10.5.4	De la evidencia a las recomendaciones	S188
10.6	Algoritmos de manejo	S190
	Referencias	S192
11	Psoriasis en niños	S194
11.1	Introducción	S194
11.2	Marco teórico	S195
11.2.1	Factores desencadenantes	S195
11.2.2	Células NK	S196
11.2.3	Neutrófilos	S196
11.2.4	Queratinocitos	S196
11.2.5	Clínica	S197
11.2.6	Comorbilidades	S197
11.3	Tratamiento farmacológico biológico más indicado en niños con psoriasis moderada a grave	S198
11.3.1	Pregunta 15. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico biológico más indicado en niños con psoriasis moderada a grave?	S198
11.3.2	Recomendaciones	S198
11.3.3	Resumen de la evidencia	S199
11.4	Tratamiento farmacológico no biológico más indicado en niños con psoriasis moderada a grave	S202

11.4.1 Pregunta 16. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico no biológico más indicado en niños con psoriasis moderada a grave?	S202
11.4.2 Recomendaciones	S202
11.4.3 Resumen de la evidencia	S203
11.5 De la evidencia a las recomendaciones	S205
11.6 Algoritmos de manejo	S207
Referencias	S208
12 Artritis psoriásica	S210
12.1 Introducción	S210
12.2 Marco teórico	S210
12.2.1 Incidencia y prevalencia	S210
12.2.2 Curso clínico	S211
12.2.3 Artritis periférica	S211
12.2.4 Compromiso axial	S211
12.2.5 Psoriasis	S211
12.2.6 Entesitis	S211
12.2.7 Dactilitis	S212
12.2.8 Factor reumatoideo	S212
12.2.9 Diagnóstico	S212
12.3 Tratamiento farmacológico biológico más indicado en pacientes con artritis psoriásica con compromiso axial	S213
12.3.1 Pregunta 17. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico biológico más indicado en pacientes con artritis psoriásica con compromiso axial?	S213
12.3.2 Recomendaciones	S213
12.3.3 Resumen de la evidencia	S214
12.4 Tratamiento farmacológico biológico más indicado en pacientes con artritis psoriásica con compromiso periférico	S218
12.4.1 Pregunta 18. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico biológico más indicado en pacientes con artritis psoriásica con compromiso periférico?	S218
12.4.2 Recomendaciones	S218
12.4.3 Resumen de la evidencia	S219
12.5 Tratamiento farmacológico no biológico más indicado en pacientes con artritis psoriásica	S223
12.5.1 Pregunta 19. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico no biológico más indicado en pacientes con artritis psoriásica?	S223
12.5.2 Recomendaciones	S223
12.5.3 Resumen de la evidencia	S224
12.6 De la evidencia a las recomendaciones	S227
Referencias	S229
13 Consideraciones para la implementación	S231
13.1 Introducción	S231
13.2 Objetivos	S231

13.2.1 Generales	S231
13.2.2 De la implementación	S231
13.3 Priorización de las recomendaciones para trazar el plan de implementación	S231
13.4 Análisis de las barreras y los facilitadores	S234
13.5 Fases de la implementación	S240
13.6 Selección de herramientas de implementación y actividades de diseminación	S240
13.7 Selección de los mecanismos de evaluación y control	S240
13.8 Flujogramas	S242
Referencias	S250
Anexos	S251
Notas	S254

## Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por la proliferación exagerada de queratinocitos como respuesta a la activación del sistema inmunitario por medio de linfocitos T en regiones cutáneas focales<sup>(1, 2)</sup>. Se estima que, en el mundo, esta enfermedad afecta entre el 2 % y el 3 % de la población, con mayor incidencia en los países nórdicos y menor en los ecuatoriales. En Colombia, si bien no se cuentan con datos de prevalencia poblacional, estudios han estimado prevalencias del 3 % entre los pacientes que consultan por dermatología<sup>(3)</sup>.

Por presentar un patrón de recaída y remisión, una evolución prolongada, una manifestación con brotes agudos o de inicio insidioso y por tener una alto impacto psicológico y social, esta enfermedad cumple los criterios para definirla como una *enfermedad crónica*<sup>(4)</sup>. Por tanto, se hace indispensable ofrecer a los profesionales de la salud un documento basado en la evidencia, que pueda ser un referente para el manejo integral de estos pacientes.

Colombia, a través del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), ha liderado la elaboración de guías de práctica clínica para las enfermedades de mayor interés en salud pública, a través de la metodología definida en la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano*<sup>(5)</sup>. Esta se fundamenta en el sistema GRADE (grado de evaluación, desarrollo y evaluación de recomendaciones). Estos documentos responden a una de las principales estrategias para disminuir la variabilidad en la atención, mejorar la calidad y hacer más racional la prestación de servicios de salud<sup>(5)</sup>.

Dado lo anterior, ha sido interés del Grupo Colombiano de Psoriasis y Artritis Psoriásica (CoLPsor)\* desarrollar una guía de práctica clínica para el tratamiento de la psoriasis, basada en los lineamientos del MSPS, que aporte a los dermatólogos y reumatólogos un manuscrito que contenga los conceptos actuales en fisiopatología, inmunología y clínica, así como las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible sobre la terapia tópica y sistémica de la psoriasis, con el fin de garantizar la opción médica más apropiada para cada uno de los pacientes que sufren esta enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Lebwohl M. Psoriasis. Lancet. 2003;361(9364):1197-204.
2. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009;361(5):496-509.
3. González C, Castro L, De La Cruz G, Arenas C, Beltrán A, Santos AM. Caracterización epidemiológica de la psoriasis en el Hospital Militar Central. Rev Asoc Col Dermatol. 2009;17(1):11-7.
4. O'Halloran J, Miller GC, Britt H. Defining chronic conditions for primary care with ICPC-2. Fam Pract. 2004;21(4):381-6.
5. Carrasquilla G, Pulido A, De la Hoz AM, Mieth K, Muñoz Ó, Guerrero R, et al. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 2.ª edición. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

\* Grupo de estudio, sin ánimo de lucro, avalado por la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica (AsoColDerma), que involucra a dermatólogos y reumatólogos.

# Alcance y objetivos de la guía de práctica clínica

## TÍTULO DE LA GUÍA

Guía de práctica clínica para el tratamiento de la psoriasis en Colombia.

## OBJETIVO GENERAL

- Generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible, que orienten a los especialistas en dermatología, reumatología y usuarios del sector salud en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de psoriasis en Colombia.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Aportar evidencia científica para la elaboración de políticas dentro del sistema de salud colombiano, en concordancia con la ley estatutaria, que favorezca la atención de pacientes con diagnóstico de psoriasis, que permita un adecuado manejo de su enfermedad, mejorar su calidad de vida y optimizar los recursos sanitarios.
- Favorecer la unificación de la práctica clínica, el manejo interdisciplinario y la actualización científica en profesionales de salud que realizan el manejo médico de pacientes con diagnóstico de psoriasis, acorde con la mejor evidencia disponible.
- Contribuir al uso racional de medicamentos para el tratamiento de la psoriasis y a la disminución de eventos adversos asociados con el uso de estos.

## POBLACIÓN OBJETO

Esta guía está enfocada en el siguiente grupo de pacientes:

- Pacientes de cualquier edad con diagnóstico confirmado de psoriasis leve, moderada a grave.
- Pacientes de cualquier edad con diagnóstico confirmado de artritis psoriásica.

## ASPECTOS CLÍNICOS CENTRALES

Esta guía está enfocada en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico confirmado de psoriasis en cualquiera de sus expresiones, de artritis psoriásica para el caso de los adultos y de psoriasis en niños, con el uso de medicamentos biológicos, no biológicos y tópicos.

## USUARIOS DIANA Y ÁMBITO ASISTENCIAL

Esta guía está dirigida a los especialistas en dermatología y dermatología pediátrica y a los especialistas en reumatología y reumatología pediátrica, para que sea aplicada durante el proceso de atención de pacientes con diagnóstico confirmado de psoriasis en cualquiera de sus expresiones y artritis psoriásica, en los servicios de baja, mediana y alta complejidad, definidos en el sistema general de seguridad social en salud de Colombia.

## Abreviaturas y siglas

---

<b>AAD</b>	<i>American Academy of Dermatology</i>
<b>ACR</b>	<i>American College of Rheumatology</i>
<b>AGREE II</b>	<i>Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II</i>
<b>AINE</b>	Antiinflamatorios no esteroideos
<b>ALAPSO</b>	Alianza Latinoamericana de Psoriasis
<b>AMSTAR</b>	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
<b>Anti-FNT</b>	Antifactor de necrosis tumoral
<b>Anti-VHC</b>	Antivirus de la hepatitis C
<b>AP</b>	Artritis psoriásica
<b>ASAS</b>	Sociedad Internacional de Evaluación de la Espondiloartritis ( <i>Assessment in SpondyloArthritis International Society</i> , por sus siglas en inglés)
<b>AsoColDerma</b>	Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica
<b>BASDAI</b>	<i>Bath AS Disease Activity Index</i>
<b>BASFI</b>	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
<b>BASMI</b>	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
<b>BB-UVB</b>	Fototerapia de banda ancha ( <i>Broad Band UVB</i> , por sus siglas en inglés)
<b>BCG</b>	Vacuna del bacilo de Calmette y Guérin
<b>BSA</b>	<i>Body Surface Area</i>
<b>CARD14</b>	<i>Caspase recruitment domain family member 14</i>
<b>CART</b>	Árbol de clasificación y regresión
<b>CASPAR</b>	Criterios de clasificación de la artritis psoriásica ( <i>Classification of Psoriatic Arthritis</i> , por sus siglas en inglés)
<b>CDC</b>	Centros para el Control y Prevención de Enfermedades
<b>CDLQI</b>	<i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>
<b>CENTRAL</b>	<i>Central Register of Controlled Trials</i>
<b>COX-2</b>	Ciclooxygenasa 2
<b>CsA</b>	Ciclosporina
<b>CV</b>	Cardiovascular
<b>DAS 28</b>	<i>Disease Activity Score</i>
<b>DEM</b>	Dosis eritema mínima
<b>df</b>	<i>Degrees of freedom</i>

<b>DLQI</b>	Índice de calidad de vida dermatológica ( <i>Dermatology Life Quality Index</i> , por sus siglas en inglés)
<b>DM</b>	Diferencia de medias
<b>DMARD</b>	Fármacos modificadores de la artritis reumatoide ( <i>Disease-Modifying-AntiRheumatic-Drugs</i> , por sus siglas en inglés)
<b>DR</b>	Diferencia de riesgos
<b>EA</b>	Eventos adversos
<b>EAS</b>	Espondiloartropatías seronegativas
<b>ECA</b>	Ensayo clínico aleatorizado
<b>EGF</b>	Factor de crecimiento epidérmico
<b>ELISA</b>	Ensayo de inmunoabsorción enzimática
<b>EMA</b>	Agencia Europea de Medicamentos ( <i>European Medicines Agency</i> , por sus siglas en inglés)
<b>EMBASE</b>	Excerpta Medica dataBASE
<b>ESIF</b>	Eritema, descamación, induración y fisura
<b>EULAR</b>	Liga Europea contra el Reumatismo
<b>EVA</b>	Escala visual análoga
<b>FACIT-F</b>	<i>Functional Assessment of Chronic Illness - Fatigue</i>
<b>FDA</b>	Administración de Alimentos y Medicamentos ( <i>Food and Drug Administration</i> , por sus siglas en inglés)
<b>FNT</b>	Factor de necrosis tumoral
<b>Fundapso</b>	Fundación de Apoyo al Paciente con Psoriasis
<b>G-CSF:</b>	Factor estimulante de colonias de granulocitos
<b>GDG</b>	Grupo desarrollador de la guía de práctica clínica
<b>GM-CSF:</b>	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
<b>GPC</b>	Guía de práctica clínica
<b>GRADE</b>	Grado de evaluación, desarrollo y evaluación de recomendaciones
<b>HAQ</b>	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
<b>HBcAb</b>	Anticuerpo central del virus de la hepatitis B
<b>HBsAb</b>	Anticuerpo de superficie del virus de la hepatitis B
<b>HBsAg</b>	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
<b>HIRU</b>	<i>Health Information Research Unit</i>
<b>HR</b>	<i>Hazard Ratio</i>
<b>IAGI</b>	Evaluación de la mejoría global según el investigador ( <i>Investigator's Assessment of overall Global Improvement</i> , por sus siglas en inglés)
<b>IAM</b>	Infarto agudo de miocardio
<b>IC</b>	Intervalo de confianza

<b>ICAM</b>	Molécula de adhesión intracelular
<b>ICC</b>	Insuficiencia cardíaca congestiva
<b>IGA</b>	<i>Investigator Global Assessment</i>
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>Invima</b>	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
<b>KIR</b>	Receptor de células <i>natural killer</i>
<b>LILACS</b>	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud
<b>MEDLINE</b>	MEDlars onLINE
<b>MHLW</b>	<i>Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare</i>
<b>MM</b>	Melanoma maligno
<b>MPSS</b>	Índice de gravedad de psoriasis modificado
<b>MTX</b>	Metotrexato
<b>NAPSI</b>	Índice de gravedad de psoriasis ungular ( <i>Nail Psoriasis Severity Index</i> , por sus siglas en inglés)
<b>NB-UVB</b>	Fototerapia UVB de banda estrecha
<b>NCGC</b>	<i>National Clinical Guideline Centre</i>
<b>NFAT</b>	Factor nuclear de células T activadas ( <i>Nuclear Factor of Activated Cells</i> , por sus siglas en inglés)
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NK</b>	<i>Natural killer</i>
<b>NT-proBNP</b>	Propéptido natriurético de tipo B N-terminal
<b>NYHA</b>	Clasificación de la Asociación Cardiológica de Nueva York
<b>PAM</b>	Péptidos antimicrobianos
<b>PASI</b>	Índice de área y severidad de la psoriasis ( <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> , por sus siglas en inglés)
<b>PBP</b>	Puntos de buenas prácticas
<b>PEST</b>	Herramienta de tamizaje epidemiológico de la psoriasis ( <i>Psoriasis Epidemiology Screening Tool</i> , por sus siglas en inglés)
<b>PGA</b>	Evaluación global de la psoriasis ( <i>Psoriasis Global Assessment</i> , por sus siglas en inglés)
<b>PICO</b>	P: pregunta; I: intervención; C: comparación; O: desenlace ( <i>outcome</i> )
<b>PPD</b>	Prueba de la tuberculina
<b>PPP</b>	Pustulosis palmoplantar
<b>PPPP</b>	Psoriasis pustulosa palmoplantar
<b>PsARC</b>	<i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i>

<b>PSI</b>	Índice de gravedad de la psoriasis ( <i>Psoriasis Severity Index</i> , por sus siglas en inglés)
<b>PSORS</b>	Genes de susceptibilidad para padecer psoriasis
<b>PUVA</b>	Fototerapia ultravioleta A combinada con psoraleno
<b>RAR</b>	Receptor del ácido retinoico
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>RSL</b>	Revisión sistemática de la literatura
<b>RXR</b>	Receptor X de los retinoides
<b>SC</b>	Subcutáneo
<b>SF-36</b>	<i>Short Form Health Survey-Physical Component</i>
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMD</b>	Diferencia de medias estandarizadas ( <i>Standardised Mean Difference</i> , por sus siglas en inglés)
<b>SPH</b>	Sistema principal de histocompatibilidad
<b>TBL</b>	Tuberculosis latente
<b>TSS</b>	Puntuación total de gravedad ( <i>Total Severity Score</i> , por sus siglas en inglés)
<b>UV</b>	Ultravioleta
<b>UVA</b>	Ultravioleta A
<b>UVA1</b>	Ultravioleta A1
<b>UVB</b>	Ultravioleta B
<b>VCAM</b>	Molécula de adhesión vascular
<b>VEGF</b>	Factor de crecimiento del endotelio vascular
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>VHB</b>	Virus de la hepatitis B
<b>VHC</b>	Virus de la hepatitis C

## 1. Resumen de recomendaciones

Las recomendaciones formuladas a continuación fueron graduadas de acuerdo con el sistema GRADE, que indica la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación.

La calidad de la evidencia fue clasificada en cuatro niveles de acuerdo con el diseño del estudio, el riesgo

de sesgo, las inconsistencias, la evidencia indirecta, la impresión y otras consideraciones (**Tabla 1**).

La calidad de la evidencia refleja la confianza que se puede tener en las estimaciones del efecto para emitir las recomendaciones.

**Tabla 1.** Niveles de evidencia

Nivel de evidencia	Fundamentación
Alta	Es muy poco probable que una investigación adicional cambie la confianza en la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que una investigación adicional tenga un impacto importante en la confianza sobre el efecto.
Baja	Es muy probable que una investigación adicional tenga una estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.
Muy baja	Cualquier estimación del efecto es muy incierta.

La fuerza de la recomendación indica la confianza en que los beneficios de dicha recomendación superarán las potenciales desventajas, lo que está determinado por la calidad de la evidencia, el balance entre

beneficios y riesgos, los valores y preferencias de los pacientes, las implicaciones en el uso de recursos y la viabilidad de la implementación (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Factores que determinan la fuerza de la recomendación

Dominio	Razón
Beneficios y riesgos	Los efectos deseables (beneficios) deben sopesarse frente a los efectos indeseables (riesgos). Cuanto más los beneficios superen a los riesgos, mayor será la probabilidad de que se haga una recomendación fuerte.
Valores y preferencias (aceptabilidad)	Si es probable que la recomendación sea ampliamente aceptada o altamente valorada, probablemente se hará una recomendación fuerte. Si hay razones fuertes para que sea poco probable que el curso de acción recomendado sea aceptado, es más probable que se haga una recomendación débil.
Costos y uso de recursos	Costos más bajos (monetarios, infraestructura, equipos o recursos humanos) o una mayor razón de costo-efectividad resultarán, con mayor probabilidad, en una recomendación fuerte.
Viabilidad de implementación	Si una intervención se puede implementar en un entorno en el que se espera el mayor impacto, es más probable que una recomendación sea fuerte.

De acuerdo con la calidad de la evidencia y los demás factores determinantes, el grupo desarrollador emitió

cuatro tipo de recomendaciones, según la dirección y la fuerza de la recomendación (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Fuerza y dirección de las recomendaciones

Fuerza y dirección de la recomendación	Definición
Recomendación fuerte a favor	Los beneficios de la intervención superan claramente los efectos indeseables.
Recomendación fuerte en contra	Los efectos indeseables superan claramente los beneficios de la intervención.
Recomendación débil a favor	Los beneficios de la intervención probablemente superan los efectos indeseables.
Recomendación débil en contra	Los efectos indeseables probablemente superan los beneficios de la intervención.

Además de las recomendaciones basadas en evidencia, de acuerdo con la metodología para el desarrollo de GPC establecida para Colombia en la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano*, las conductas clínicas que constituyen una práctica estándar para las cuales no existe duda respecto a sus beneficios son presentadas como puntos de buena práctica clínica (PBP).

Los PBP se refieren a las prácticas en las que no es necesaria la conducción de investigación adicional para determinar el curso de acción y en las que existe un obvio balance en el que los efectos deseables superan a los indeseables. Estarán identificados con la sigla “PBP” y el ícono ✓

Las recomendaciones que tengan el ícono 🔑 (llave) son las consideradas como prioritarias para el proceso de implementación y serán denominadas *recomendaciones trazadoras*.

## 1.1 TRATAMIENTO TÓPICO MÁS INDICADO EN PACIENTES CON PSORIASIS LEVE

1	<b>Se recomienda la combinación de calcipotriol con dipropionato de betametasona o propionato de clobetasol en pacientes adultos con psoriasis leve, por su mayor efectividad y seguridad comparado con la monoterapia.</b>
<i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i>	
PBP ✓	<b>De no ser posible usar la terapia combinada, la elección de la monoterapia dependerá de las necesidades del paciente y del criterio clínico.</b>

## 1.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO NO BIOLÓGICO MÁS INDICADO EN ADULTOS CON PSORIASIS MODERADA A GRAVE

2	<b>Se recomienda el uso de ciclosporina en dosis de 2,5 a 5 mg/kg/día en el manejo de la psoriasis moderada a grave en adultos.</b> <b>Nota: el tiempo de tratamiento sistémico con ciclosporina no debe ser superior a 1 año, dado el riesgo de nefrotoxicidad y carcinoma escamocelular.</b>
<i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)</i>	
3	<b>Se recomienda el uso de acitretín en dosis de 0,3 a 1 mg/kg/día en el manejo de la psoriasis moderada a grave en adultos.</b>

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja)*

4	<b>Se recomienda el uso de metotrexato en dosis incrementales de 7,5 a 25 mg semanales en el manejo de la psoriasis moderada a grave en adultos.</b>  <i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja)</i>
PBP ✓	<b>Se debe suplementar a los pacientes con ácido fólico de 1 a 5 mg/día en los días que no se administre metotrexato para la prevención de efectos adversos gastrointestinales.</b>
PBP ✓	<b>La elección del medicamento no biológico debe basarse en las alternativas disponibles, el historial terapéutico, el perfil de efectos adversos y las preferencias del paciente.</b>

### 1.3 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO MÁS INDICADO EN PACIENTES CON PSORIASIS O ARTRITIS PSORIÁSICA

5	<b>Se recomienda la implementación de estilos de vida saludables (dieta y ejercicio) que contribuyan a la pérdida de peso, para la reducción de la gravedad de la enfermedad en pacientes adultos con obesidad y psoriasis moderada a grave.</b>  <i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)</i>
6	<b>No se sugiere practicar la amigdalectomía en los pacientes con psoriasis moderada a grave.</b>  <i>(Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia muy baja)</i>

### 1.4 TRATAMIENTO TÓPICO COMBINADO CON EL TRATAMIENTO SISTÉMICO EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA A GRAVE

7	<b>Se recomienda la combinación de ciclosporina en 2 mg/kg/día más calcipotriol en 50 µg/g y dipropionato de betametasona en 0,5 mg/g como tratamiento de inducción en pacientes adultos con psoriasis moderada a grave.</b>  <i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)</i>
---	---

## 1.5 TRATAMIENTO COMBINADO CON MEDICAMENTOS SISTÉMICOS EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA A GRAVE

8	<p><b>Se sugiere el uso de fototerapia PUVA para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave en adultos.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>
9 ✖	<p><b>Se sugiere la combinación de calcipotriol más PUVA para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada a grave</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)</i></p>
10	<p><b>No se sugiere la combinación de acitretín más NB-UVB en pacientes adultos con psoriasis moderada a grave, debido a que no otorga beneficios adicionales a la fototerapia sola.</b></p> <p><i>(Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia baja)</i></p>
11	<p><b>Se sugiere la combinación de acitretín más PUVA para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada a grave.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>
12	<p><b>Se sugiere la combinación de metotrexato más UVB para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada a grave.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>
13	<p><b>No se sugiere la combinación de metotrexato más PUVA para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada a grave, debido a que no otorga beneficios adicionales a la monoterapia.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>
PBP ✓	<p><b>De no ser posible usar la terapia combinada, la elección de la monoterapia dependerá de las necesidades del paciente y del criterio clínico</b></p>

## 1.6 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO BIOLÓGICO MÁS INDICADO EN ADULTOS CON PSORIASIS MODERADA A GRAVE

14

Se recomienda el uso de terapia biológica en adultos con psoriasis moderada a grave en quienes las terapias sistémicas no biológicas hayan fallado o estén contraindicadas.

Los esquemas indicados a partir de la evidencia evaluada son, en orden alfabético: adalimumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab y ustekinumab.

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja)*

PBP

La elección del medicamento biológico a usar debe hacerse de forma individual y a la luz de la gravedad y extensión de la enfermedad, las comorbilidades, los tiempos de acción del medicamento, las preferencias del paciente, el perfil de eventos adversos de la terapia y la disponibilidad en el país.

## 1.7 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO BIOLÓGICO MÁS INDICADO EN PACIENTES CON PSORIASIS CON FALLA TERAPÉUTICA AL PRIMER BIOLÓGICO INSTAURADO

15

Se sugiere la combinación de biológicos anti-FNT y metotrexato en los pacientes con psoriasis moderada a grave en quienes se evidencia artritis psoriásica concomitante o falla primaria o secundaria.

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

16

Se sugiere la combinación de fototerapia UVB con etanercept o ustekinumab en los pacientes con psoriasis moderada a grave en quienes se evidencia falla secundaria.

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

17

No se sugiere la combinación de fototerapia UVB con adalimumab en los pacientes con psoriasis moderada a grave en quienes se evidencia falla secundaria.

*(Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia muy baja)*

<b>PBP</b> 	<p>Ante la ausencia de evidencia comparativa entre medicamentos o contra placebo y en caso de falla terapéutica primaria a la terapia biológica previa, la elección del medicamento biológico se deberá hacer a partir del criterio clínico, los factores de riesgo del paciente y la farmacocinética de la terapia usada. La indicación del panel es procurar el uso de un medicamento con un blanco terapéutico diferente, aunque esto no asegura el éxito de la nueva terapia.</p>
<b>PBP</b> 	<p>Ante la ausencia de evidencia comparativa entre medicamentos o contra placebo y en caso de falla terapéutica secundaria a la terapia biológica previa, la elección del medicamento biológico se deberá hacer a partir del criterio clínico, los factores de riesgo del paciente y la farmacocinética de la terapia usada. La indicación del panel es procurar el uso de un medicamento con un blanco terapéutico similar o diferente, aunque esto no asegura el éxito de la nueva terapia.</p>

## 1.8 TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA A GRAVE CUANDO HA HABIDO INTERRUPCIÓN O INTERMITENCIA CON EL TRATAMIENTO

<b>18</b>	<p>Se recomienda suministrar la terapia biológica de forma continua en lugar de intermitente en los pacientes con psoriasis.</p> <p><b>Nota:</b> la evidencia existente hace referencia a medicamentos anti-FNT.</p> <p><i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>
-----------	---

## 1.9 TRATAMIENTO COMBINADO CON BIOLÓGICOS MÁS NO BIOLÓGICOS EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA A GRAVE

<b>19</b> 	<p>Se sugiere la combinación de biológicos anti-FNT y metotrexato en los pacientes con psoriasis moderada a grave en quienes se evidencia artritis psoriásica concomitante o falla primaria o secundaria.</p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>
<b>20</b> 	<p>Se sugiere la combinación de fototerapia UVB con etanercept o ustekinumab en los pacientes con psoriasis moderada a grave en quienes se evidencia falla secundaria.</p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>

**21**

**No se sugiere la combinación de fototerapia UVB con adalimumab en los pacientes con psoriasis moderada a grave en quienes se evidencia falla secundaria**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

## 1.10 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO BIOLÓGICO MÁS INDICADO EN PACIENTES CON PSORIASIS EN LOCALIZACIONES COMO CUERO CABELLUDO, UÑAS, TIPO PUSTULOSA, ERITRODÉRMICA, INVERTIDA, GENITAL O PALMOPLANTAR

**22**

**Se sugiere el uso de infliximab, ustekinumab o ixekizumab para el tratamiento de la psoriasis ungueal grave en adultos.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)*

**23**

**Se sugiere el uso de etanercept o ixekizumab como tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo grave y que no responde a tratamiento tópico.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)*

**24**

**Se sugiere el uso de secukinumab para el tratamiento de la psoriasis pustulosa palmoplantar en adultos.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)*

**25**

**Se sugiere el uso de infliximab para el tratamiento de la psoriasis pustulosa palmoplantar en adultos.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)*

**26**

**Se sugiere el uso de adalimumab como tratamiento de tercera línea para psoriasis en placas de palmas y plantas.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)*

27	<p><b>Se sugieren los siguientes aspectos en el manejo de la psoriasis eritrodérmica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Considerar el manejo hospitalario por alto riesgo de inestabilidad hemodinámica.</li><li>• Usar ciclosporina en monoterapia como tratamiento de la fase aguda.</li><li>• Iniciar infliximab o ustekinumab en la fase aguda, como terapia a largo plazo.</li></ul> <p><b>Nota: el tiempo de tratamiento sistémico con ciclosporina no debe exceder el año, debido al riesgo de nefotoxicidad y carcinoma escamocelular. Se debe procurar la transición a una terapia sistémica que se pueda usar a largo plazo, la cual se puede iniciar de forma concomitante con las anteriores.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>
28	<p><b>Se sugieren los siguientes aspectos en el manejo de la psoriasis pustulosa generalizada:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Considerar el manejo hospitalario por alto riesgo de inestabilidad hemodinámica.</li><li>• Se sugiere el uso de ciclosporina, acitretín o infliximab iniciados en fase aguda.</li></ul> <p><b>Nota: es posible iniciar simultáneamente otro tratamiento concomitante con ciclosporina, con el fin de lograr la transición a otra terapia de mantenimiento que permita el control de la enfermedad a largo plazo, debido a que su uso por más de 1 año no está recomendado.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>
29	<p><b>Se sugiere el uso de corticosteroides tópicos en monoterapia o en combinación con análogos de la vitamina D tópicos, tacrolimús tópico, en la psoriasis invertida o genital.</b></p> <p><b>Utilizar tratamiento sistémico o biológico si no hay respuesta al manejo inicial en la psoriasis invertida o genital.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>

## 1.11 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO NO BIOLÓGICO MÁS INDICADO EN PACIENTES CON PSORIASIS EN LOCALIZACIONES COMO CUERO CABELLUDO, UÑAS, TIPO PUSTULOSA, ERITRODÉRMICA, INVERTIDA, GENITAL O PALMOPLANTAR

30	<p><b>Se sugieren los siguientes aspectos en el manejo de la psoriasis eritrodérmica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar el manejo hospitalario por alto riesgo de inestabilidad hemodinámica.</li> <li>• Usar ciclosporina en monoterapia como tratamiento de la fase aguda.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> el tiempo de tratamiento sistémico con ciclosporina no debe exceder el año, debido al riesgo de nefrotoxicidad y carcinoma escamocelular. Se debe procurar la transición a una terapia sistémica que se pueda usar a largo plazo e iniciar de forma concomitante con las anteriores.</p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>
31	<p><b>Se sugieren los siguientes aspectos en el manejo de la psoriasis pustulosa generalizada:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerar el manejo hospitalario por alto riesgo de inestabilidad hemodinámica.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> es posible iniciar simultáneamente otro tratamiento concomitante con ciclosporina, con el fin de lograr la transición a otra terapia de mantenimiento que permita el control de la enfermedad a largo plazo, debido a que el uso por más de 1 año no está recomendado.</p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>
32 	<p><b>Se sugiere el uso de ciclosporina, acitretín o metotrexato para el tratamiento de la psoriasis ungueal grave en adultos.</b></p> <p><b>Nota:</b> en todo el mundo, el etretinato fue reemplazado por su metabolito activo, el acitretín. Sin embargo, no hay estudios del uso específico del acitretín en psoriasis en uñas.</p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)</i></p>

33	<p><b>Se recomienda el uso de ciclosporina en dosis baja (2,5 mg/kg/día) como tratamiento sistémico para el manejo de la psoriasis pustulosa palmoplantar.</b></p> <p><i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja)</i></p>
PBP ✓	<p><b>El tiempo de tratamiento sistémico con ciclosporina no debe exceder el año, debido al riesgo de nefrotoxicidad y carcinoma escamocelular. El uso de ciclosporina tiene contraindicación absoluta en pacientes con PUVA previa o viceversa, debido al riesgo de carcinoma escamocelular.</b></p>
34	<p><b>Se sugiere el uso de PUVA tópica como primera línea en el manejo de la psoriasis pustulosa palmoplantar.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>
35	<p><b>Se sugiere el uso de PUVA en el manejo de la psoriasis pustulosa palmoplantar.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>
36	<p><b>Se sugiere el uso de monoterapia con acitretín para el tratamiento sistémico de la psoriasis pustulosa palmoplantar.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>
37 🔑	<p><b>Se sugiere el uso de la combinación de acitretín más PUVA en el manejo de la psoriasis pustulosa palmoplantar.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)</i></p>
38	<p><b>Se sugiere el uso de fototerapia UVB de banda estrecha (NB-UVB) en el manejo de la psoriasis pustulosa palmoplantar.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>

## 1.12 TRATAMIENTO EN PACIENTES CON PSORIASIS QUE TENGAN ALGUNA CONDICIÓN ESPECIAL

### 1.12.1 Embarazo

- 39** Se recomienda el uso de agentes tópicos como los corticosteroides o el calcipotriol (en monoterapia o en combinación con corticoides) como primera línea de tratamiento en mujeres gestantes con psoriasis leve a moderada.
- (Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*
- 40** Se recomienda la fototerapia UVB como tratamiento de la psoriasis moderada a grave en gestantes.
- (Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*
- 41** Se sugiere la ciclosporina como segunda línea de manejo en las gestantes con psoriasis moderada a grave.
- (Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)*
- 42** Se sugiere el uso de terapias biológicas y los baños de PUVA como terapias de tercera línea en gestantes, considerando el equilibrio riesgo-beneficio según cada paciente.
- (Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

### 1.12.2 Hombres con metotrexato

- 43** Se recomienda el uso de métodos de planificación durante la terapia y 3 meses después de suspender el medicamento en los pacientes hombres que reciben metotrexato.
- (Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

### 1.12.3 Hepatitis B

PBP ✓	<b>Se debe hacer manejo conjunto con hepatología, gastroenterología o infectología en los pacientes con psoriasis y hepatitis B.</b>
44	<b>No se recomienda el manejo con terapia sistémica inmunosupresora en pacientes que tengan diagnóstico de hepatitis B activa u oculta, hasta que se realice el manejo del cuadro viral.</b>  <i>(Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia muy baja)</i>
45	<b>Se recomienda el tamizaje adecuado en busca de hepatitis B y C en todos los pacientes con psoriasis que recibirán terapia sistémica, utilizando las siguientes pruebas: HBsAg, HBsAb, HBcAb y anti-VHC. Si hay evidencia de infección actual por VHB, se debe realizar carga viral.</b>  <i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i>
46	<b>Se recomienda la vacunación contra hepatitis A y B en todos los pacientes con psoriasis que no han estado expuestos a la enfermedad y no han recibido vacunación previa, independientemente de la gravedad en el momento del diagnóstico, por la posibilidad de terapia sistémica en el futuro.</b>  <b>Nota: si el paciente está recibiendo inmunosupresor en el momento de la consulta, se debe suspender, en caso de ser posible, según su vida media de eliminación, para realizar la vacunación.</b>  <i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i>
47	<b>Se recomienda la terapia antiviral oral para prevenir la reactivación del VHB en todos los pacientes infectados que reciben terapia inmunosupresora de alto riesgo.</b>  <i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i>

### 1.12.4 Hepatitis C

PBP ✓	<b>Todo paciente con diagnóstico de hepatitis C y psoriasis debe ser valorado por el servicio de infectología, gastroenterología o hepatología.</b>
48	<p><b>Se recomienda el uso de agentes tópicos para el tratamiento de la psoriasis en pacientes con hepatitis C.</b></p> <p><b>Nota:</b> la experiencia muestra que, usualmente, estos agentes son bien tolerados y sin eventos adversos serios asociados. Sin embargo, no existen estudios de su uso específico en pacientes con hepatitis C.</p> <p><i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>
49	<p><b>Se recomienda la fototerapia UVB para el tratamiento de la psoriasis en pacientes con hepatitis C.</b></p> <p><b>Nota:</b> la fototerapia UVB no tiene estudios específicos en pacientes con psoriasis y hepatitis C, aunque se considera que su mecanismo de acción es local.</p> <p><i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>
50	<p><b>Se recomienda la elaboración de estudios para descartar la presencia de hepatitis C en todo paciente con psoriasis que se vaya a someter a terapia sistémica inmunosupresora.</b></p> <p><i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>

### 1.12.5 Virus de la inmunodeficiencia humana

PBP ✓	<b>El tratamiento de la psoriasis moderada a grave en pacientes con diagnóstico de VIH debe hacerse con el apoyo del programa de manejo de VIH e infectología.</b>
51	<p><b>Se recomienda la fototerapia, preferiblemente NB-UVB, como primera línea de tratamiento de la psoriasis en los pacientes con VIH concomitante que también reciben terapia antirretroviral.</b></p> <p><i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>

52	<b>Se sugiere el uso de acitretín como segunda línea de tratamiento en pacientes con psoriasis e infección por VIH.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i>
53	<b>Se recomienda el manejo interdisciplinario con infectología para el uso con precaución de ciclosporina, metotrexato y terapia biológica, en los casos de psoriasis resistentes al tratamiento con fototerapia o retinoides.</b>  <i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i>

## 1.13 EFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA PSORIASIS EN COMPARACIÓN CON POBLACIÓN SANA

PBP ✓	Los individuos que presentan psoriasis y artritis psoriásica tienen un mayor riesgo cardiovascular que la población general. El médico debe identificar los factores de riesgo cardiovascular en el paciente e informarle a este de su mayor riesgo.
54	<b>Se recomienda la toma de tensión arterial, peso y frecuencia cardíaca y la medición de la cintura abdominal cada 3 meses en los controles que se realicen para el seguimiento del paciente con psoriasis.</b>  <i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i>
PBP ✓	Todo paciente con síndrome metabólico y aumento del riesgo cardiovascular debe tener manejo integral de su condición; en caso de ser necesario, se debe llevar a cabo manejo multidisciplinario.
55	<b>El consumo de tabaco está asociado con un incremento en la prevalencia e incidencia, además de un posible efecto negativo en la gravedad de la psoriasis y de la artritis psoriásica. Se debe determinar la presencia de tabaquismo en cada paciente y referir para suspender este hábito.</b>  <i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i>

56	<p><b>Se recomienda el control del exceso de peso en el manejo interdisciplinario con nutrición.</b></p> <p><i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>
57	<p><b>Se recomienda el manejo integral dietario como parte del manejo del síndrome metabólico y del riesgo cardiovascular aumentado en los pacientes con psoriasis.</b></p> <p><i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>
58	<p><b>Se recomienda implementar estilos de vida saludables, como la realización de ejercicio físico adecuado y la suspensión del consumo de alcohol, como parte complementaria del manejo.</b></p> <p><i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>

## 1.14 EFECTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO BIOLÓGICO Y NO BIOLÓGICO EN PACIENTES CON PSORIASIS

59	<p><b>Se recomienda la realización de glicemia, perfil renal, perfil hepático y perfil lipídico por lo menos 1 vez al año. Dependiendo de los factores de riesgo encontrados y del tipo de terapia instaurada, la toma de estos paracéntricos debe ser ajustada al riesgo individual o de la terapia del paciente.</b></p> <p><i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>
60	<p><b>Se recomienda indicar al paciente no consumir bebidas alcohólicas. El consumo de alcohol en el paciente con psoriasis empeora o acompaña el compromiso de la esfera mental, aumenta el impacto del síndrome metabólico y puede incrementar la toxicidad de algunas terapias.</b></p> <p><i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>

## 1.15 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO BIOLÓGICO MÁS INDICADO EN NIÑOS CON PSORIASIS MODERADA A GRAVE

61

Se sugiere el uso de etanercept como tratamiento biológico para el manejo de la psoriasis moderada a grave en niños entre los 6 y 17 años en quienes la terapia no biológica sistémica haya fallado o esté contraindicada.

**Notas:**

- La dosis indicada es de 0,8 mg/kg (máximo 50 mg) semanales por vía subcutánea.
- Se debe evaluar la eficacia del tratamiento a las 12 semanas, y según la respuesta clínica, se decidirá un posible cambio de terapia.

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)*

62

Se sugiere el uso de adalimumab como tratamiento biológico para el manejo de la psoriasis moderada a grave en niños entre los 4 y 17 años.

**Notas:**

- La dosis indicada se calcula por peso: 15 kg a <30 kg dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg, cada 2 semanas. Para un peso ≥30 kg, la dosis inicial es de 40 mg, seguida de 40 mg, cada 2 semanas.
- Se debe evaluar la eficacia del tratamiento a las 16 semanas, y según la respuesta clínica, se decidirá un posible cambio de terapia.

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

63

Se sugiere el uso de ustekinumab como tratamiento biológico para el manejo de la psoriasis moderada a grave en adolescentes entre los 12 y 17 años, condicionado a la aprobación de esta indicación en Colombia.

**Nota:** la dosis indicada es de 0,75 mg/kg en pacientes con un peso menor de 60 kg; de 45 mg, en pacientes entre los 60 y los 100 kg; y de 90 mg, en mayores de 100 kg; por vía subcutánea, a las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)*

PBP



**La terapia biológica debe indicarse en niños en quienes la terapia sistémica no biológica haya fallado o esté contraindicada. La elección debe hacerse de forma individual, a la luz de la gravedad y extensión de la enfermedad, el tiempo de acción del medicamento, las comorbilidades y preferencias del paciente, el perfil de eventos adversos de la terapia y la disponibilidad en el país. La formulación de un medicamento en población pediátrica debe seguir los lineamientos de la legislación vigente.**

## 1.16 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO NO BIOLÓGICO MÁS INDICADO EN NIÑOS CON PSORIASIS MODERADA A GRAVE

64

**Se sugiere el uso de metotrexato como tratamiento sistémico en pacientes pediátricos con psoriasis.**

**Notas:**

- La dosis indicada es de 10-15 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (o de 0,3 a 0,7 mg/kg) a la semana, acompañada de la administración de 5 mg de ácido fólico 24 horas después de la administración del metotrexato.
- Por el riesgo de hepatotoxicidad y mielosupresión, está indicada la toma de paracétamol antes y durante el tratamiento. Si llegaran a presentarse efectos adversos, se debe disminuir la dosis o descontinuar el tratamiento.
- Se debe evaluar la respuesta al tratamiento entre las semanas 16 y 24. Si no se ha alcanzado un PASI adecuado, se debe considerar el inicio de otra terapia sistémica.

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

65

**Se sugiere el uso de ciclosporina en pacientes pediátricos con psoriasis y una o más de las siguientes condiciones:**

- En caso de falla terapéutica o contraindicación de metotrexato.
- En caso de exacerbación de la enfermedad u otras condiciones que requieran un control rápido de esta.
- En psoriasis pustulosa.

**Notas:**

- La dosis indicada es de 2,5 a 5 mg/kg/día.
- Se debe evaluar la hepatotoxicidad y la nefrotoxicidad durante el tratamiento.
- El tiempo de tratamiento sistémico con ciclosporina no debe exceder el año, debido al riesgo de nefrotoxicidad y de carcinoma escamocelular.

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

66	<p><b>Se sugiere el uso muy excepcional de acitretín como tercera línea de tratamiento en psoriasis pediátrica, cuando la terapia con metotrexato y ciclosporina ha fallado o esté contraindicada, o en psoriasis pustulosa.</b></p> <p><b>Notas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• La dosis indicada es de 0,5 a 1 mg/kg/día.</li><li>• Se deben realizar controles estrictos con paraclínicos durante el tratamiento.</li></ul> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>
----	---

## 1.17 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO BIOLÓGICO MÁS INDICADO EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA CON COMPROMISO AXIAL

67	<p><b>Se sugiere el uso de adalimumab como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso axial en pacientes con respuesta inicial insuficiente al manejo con AINE.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)</i></p>
68	<p><b>Se sugiere el uso de infliximab como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso axial en pacientes con respuesta inicial insuficiente al manejo con AINE.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)</i></p>
69	<p><b>Se sugiere el uso de golimumab como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso axial en pacientes con respuesta inicial insuficiente al manejo con AINE.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)</i></p>
70	<p><b>Se sugiere el uso de etanercept como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso axial en pacientes con respuesta inicial insuficiente al manejo con AINE.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)</i></p>

**PBP**

**La elección del medicamento biológico en artritis psoriásica debe hacerse de forma personalizada, con base en las preferencias explícitas del paciente, sus comorbilidades y factores de riesgo, con el fin de maximizar su seguridad y adherencia. Aunque no existe evidencia específica del uso de secukinumab, certolizumab y ustekinumab en pacientes con artritis psoriásica y compromiso axial, la extrapolación de estudios en pacientes con espondilitis anquilosante y la plausibilidad biológica al correlacionar el compromiso axial en artritis psoriásica y espondilitis anquilosante permitirían considerar el uso de estos tres medicamentos biológicos en pacientes con artritis psoriásica axial.**

## 1.18 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO BIOLÓGICO MÁS INDICADO EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA CON COMPROMISO PERIFÉRICO

**71**

**Se sugiere el uso de adalimumab como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso periférico en pacientes en quienes el medicamento no biológico esté contraindicado o no se haya presentado respuesta.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)*

**72**

**Se sugiere el uso de etanercept como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso periférico en pacientes en quienes el medicamento no biológico esté contraindicado o no se haya presentado respuesta.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)*

**73**

**Se sugiere el uso de golimumab como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso periférico en pacientes en quienes el medicamento no biológico esté contraindicado o no se haya presentado respuesta.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)*

**74**

**Se sugiere el uso de infliximab como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso periférico en pacientes en quienes el medicamento no biológico esté contraindicado o no se haya presentado respuesta.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)*

75	<b>Se sugiere el uso de certolizumab como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso periférico en pacientes en quienes el medicamento no biológico esté contraindicado o no se haya presentado respuesta.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia alta)</i>
76	<b>Se sugiere el uso de ustekinumab como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso periférico en pacientes en quienes el medicamento no biológico esté contraindicado o no se haya presentado respuesta.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia alta)</i>
77	<b>Se sugiere el uso de secukinumab como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso periférico en pacientes en quienes el medicamento no biológico esté contraindicado o no se haya presentado respuesta.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)</i>
PBP ✓	<b>La elección del medicamento biológico en artritis psoriásica debe hacerse de forma personalizada y con base en las preferencias explícitas del paciente, sus comorbilidades y factores de riesgo, con el fin de maximizar su seguridad y adherencia.</b>

## 1.19 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO NO BIOLÓGICO MÁS INDICADO EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA

78	<b>Se recomienda el uso de monoterapia con metotrexato como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso periférico.</b>  <i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja)</i>
79	<b>Se sugiere el uso de sulfasalazina en monoterapia como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso periférico.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)</i>

80	<p><b>Se sugiere el uso de leflunomida en monoterapia como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso periférico.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)</i></p>
81	<p><b>Se recomienda el uso de AINE para el manejo de los signos y síntomas musculoesqueléticos en pacientes con artritis psoriásica con compromiso central y periférico.</b></p> <p><i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)</i></p>
82	<p><b>Se recomienda el uso de AINE como manejo inicial de pacientes con artritis psoriásica con compromiso axial.</b></p> <p><i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)</i></p>
83	<p><b>No se sugiere el uso de medicamentos no biológicos para el manejo de pacientes con artritis psoriásica con compromiso axial.</b></p> <p><i>(Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia moderada)</i></p>

## 2 Metodología

La metodología para el desarrollo de esta GPC está basada en lo descrito en la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano*<sup>(1)</sup>, que se fundamenta en la metodología GRADE<sup>(2-16)</sup>. Esta sección contiene una descripción general de los métodos usados, así como de los detalles propios del desarrollo de esta guía en particular.

### 2.1 CONFORMACIÓN DEL GRUPO DESARROLLADOR

El grupo desarrollador de la guía estuvo conformado por expertos en métodos de revisión sistemática de la literatura, evaluación de efectividad y seguridad de tecnologías sanitarias, y desarrollo de guías de práctica clínica; y por expertos clínicos en dermatología y reumatología. Se contó con la representación de los pacientes con psoriasis.

Todos los miembros del grupo declararon sus intereses y un comité evaluó sus posibles conflictos de interés, así como las consecuentes limitaciones de participación en el proceso de desarrollo de la GPC (**Anexo 1**).

### 2.2 ELABORACIÓN DE PREGUNTAS

En la primera fase, cinco integrantes del grupo desarrollador (tres editores y expertos clínicos y dos expertos metodólogos) elaboraron una lista preliminar de preguntas que, en una segunda fase, fueron discutidas con los demás miembros clínicos como metodólogos de la GPC, que brindaron retroalimentación sobre la redacción y la pertinencia. Posteriormente, las guías fueron ajustadas a la situación colombiana y a los recursos disponibles para dar respuesta a esta. El listado preliminar fue corregido y fueron redactadas diecinueve preguntas definitivas (**Anexo 2**). Para cada pregunta se incluyeron posibles desenlaces, con el fin

de identificar potenciales omisiones y consolidar el conjunto de desenlaces que serían sometidos a priorización.

### 2.3 PRIORIZACIÓN DE DESENLACES

Una vez redactadas las preguntas con la estructura PICO (P, pregunta; I, intervención; C, comparación; y O, desenlace [*outcome*]), propuestas por el GDG, los desenlaces de cada pregunta fueron sometidos a un proceso de priorización. Se entregó una encuesta a cada integrante del grupo desarrollador con los desenlaces registrados en la estructura PICO para cada pregunta, solicitándole que asignara en forma jerárquica un valor entre 1 y 9, siendo 1 de la mayor importancia para la toma de decisiones y 9, de la menor importancia. En la encuesta se solicitó, además, proponer desenlaces adicionales si se consideraba relevante. En el **Anexo 3** se encuentran los resultados del ejercicio de priorización realizado por los expertos clínicos.

### 2.4 GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EXISTENTES

La Guía Metodológica no contempla la adaptación de las recomendaciones provenientes de guías existentes<sup>(1)</sup>. Siendo la metodología GRADE el marco principal para la síntesis de la evidencia y generación de las recomendaciones, las guías existentes que no hayan realizado el abordaje por desenlaces requerido fueron descartadas.

Se llevó a cabo una búsqueda manual de guías existentes en desarrolladores internacionales con amplio reconocimiento en la elaboración de GPC, con el objetivo de identificar las revisiones sistemáticas relevantes que permitieran responder las preguntas de investigación. Se seleccionaron dos guías que cumplieron con los criterios definidos *a priori*, las cuales fueron evaluadas mediante la herramienta AGREE II<sup>(17)</sup>. Los de-

tales de la búsqueda, selección y evaluación de guías existentes se encuentran en el **Anexo 4**.

Las guías no seleccionadas en el proceso fueron usadas como fuente de referencias bibliográficas en la construcción *de novo* de las tablas de evidencia.

## 2.5 BÚSQUEDA, SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

Excepto por lo mencionado previamente sobre el uso de guías existentes, el desarrollo de esta guía es primordialmente *de novo*, como lo indica la Guía Metodológica.

### 2.5.1 Búsqueda de la literatura

Se identificó un conjunto de términos por cada una de las preguntas con las cuales se construyeron las estra-

tegias de búsqueda, procurando el mejor balance entre sensibilidad y especificidad. Se usó un abordaje escalonado para la recuperación de evidencia, de acuerdo con el orden mostrado en la **Tabla 4**. Las estrategias de búsqueda fueron redactadas en inglés y no se usaron límites de fecha ni de idioma durante su ejecución, excepto cuando se complementaron las búsquedas de GPC existentes o se realizó la búsqueda de ensayos clínicos ulteriores a la última revisión sistemática localizada. En cada uno de los capítulos clínicos, se encuentra el detalle de las estrategias de búsqueda empleadas para cada pregunta según el diseño y la base de datos.

La cobertura de las bases de datos es la siguiente: MEDLINE, desde 1946 hasta el día de la búsqueda (incluyendo la sección *In-Process & Other Non-Indexed Citations*), y EMBASE, desde 1947 hasta el día de la búsqueda.

**Tabla 4.** Fuente de evidencia científica consultada según jerarquía

Orden	Diseño	Bases de datos	Detalles
1	Revisiones sistemáticas	MEDLINE EMBASE	Para MEDLINE y EMBASE se usaron los filtros para revisiones sistemáticas desarrollados por SIGN <sup>(17)</sup>
2	Ensayos clínicos aleatorizados	MEDLINE EMBASE	Para MEDLINE y EMBASE se usaron los filtros para ensayos clínicos desarrollados por HIRU-Hedges de la Universidad de McMaster <sup>(17)</sup>

### 2.5.2 Selección de la evidencia

Los resultados de la búsqueda de la literatura, así como los estudios referidos por los expertos clínicos, fueron enviados en forma tabular a un evaluador, quien tamizó las referencias relevantes a partir del título y del resumen. Cada evaluador se basó en los elementos de la población e intervenciones de la estructura PICO de cada pregunta, así como en el diseño epidemiológico de interés para descartar referencias no relevantes (**Anexo 3**). Se localizaron textos completos de las referencias seleccionadas y fueron sometidos por el evaluador a los criterios de exclusión basados en los cuatro elementos de la estructura PICO. Los expertos clínicos que hacen parte del grupo desarrollador de la GPC validaron la selección de la información.

### 2.5.3 Composición del bloque de evidencia

La metodología GRADE requiere que se conforme un bloque de evidencia para cada una de las preguntas de la guía<sup>(2, 4)</sup>. Para ello, se usó un abordaje escalonado: las revisiones sistemáticas o metaanálisis localizados fueron evaluados usando la herramienta AMSTAR para determinar si pueden incluirse en el bloque de evidencia<sup>(18)</sup>. Las revisiones calificadas como de *calidad inaceptable* (menos de cinco criterios positivos) fueron excluidas y sus estudios primarios agregados al bloque de evidencia correspondiente, en caso de requerirse. Las revisiones restantes fueron evaluadas por calidad y fecha de publicación, y fueron utilizadas para responder las preguntas correspondientes. Adicionalmente, fue completada la evidencia de las revisiones sistemáticas seleccionadas desde la fecha de búsqueda utilizada en estas hasta mayo de 2016 con

ensayos clínicos publicados. Si no fueron localizadas revisiones sistemáticas relevantes o todas fueron de calidad inaceptable, se procedió a buscar, seleccionar y armar un bloque de evidencia compuesto por ensayos clínicos.

## 2.5.4 Evaluación de la calidad de la evidencia

De acuerdo con lo estipulado por la metodología GRADE, la evaluación de la calidad de la evidencia comprende cinco dominios: diseño del bloque, riesgo de sesgos, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y otras consideraciones (sesgo de publicación, magnitud del efecto, gradiente dosis-respuesta y resultados ante el posible efecto de la confusión) <sup>(4)</sup>.

### 2.5.4.1 RIESGO DE SESGOS

Para la evaluación de riesgo de sesgos del bloque de evidencia, se usó la calificación de riesgo de sesgos reportada por la revisión sistemática incluida; en caso de no estar presente, se obtuvieron los estudios primarios para realizar la evaluación de acuerdo con su diseño epidemiológico. Los ensayos clínicos aleatorizados fueron evaluados usando los criterios propuestos por la Colaboración Cochrane <sup>(5)</sup>.

### 2.5.4.2 DEMÁS DOMINIOS DE CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Los otros dominios para la evaluación de la calidad de la evidencia fueron evaluados de acuerdo con los lineamientos de la metodología GRADE por un evaluador, justificando siempre las razones por las cuales se califica positiva o negativamente la calidad <sup>(4, 6-10)</sup>.

### 2.5.4.3 CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con los dominios anteriores, la calidad de la evidencia puede tomar una de cuatro calificaciones posibles: alta, moderada, baja y muy baja. Se dio una calificación por desenlace dentro de cada comparación de tecnologías (pareja intervención-comparador) y, posteriormente, se determinó la calidad global de la evidencia para cada pregunta asignándole la calificación más baja obtenida entre los desenlaces considerados críticos <sup>(12)</sup>. Toda evidencia proveniente de opinión de expertos se consideró automáticamente como muy baja.

## 2.6 EXTRACCIÓN Y SÍNTESIS

Los datos de los estudios fueron extraídos por un metodólogo supervisado por el líder de la guía y registrados en una base de datos diseñada específicamente para tal fin. Los resultados de los estudios para cada comparación y cada desenlace fueron ingresados en el software GDT<sup>†</sup> para la elaboración de los perfiles de evidencia GRADE.

## 2.7 FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

La formulación de las recomendaciones fue basada en cinco criterios, de acuerdo con la metodología GRADE:

- Calidad de la evidencia
- Preferencias de las pacientes (véase más adelante)
- Balance clínico de beneficio-daño de las intervenciones
- Consideraciones de implementación
- Uso de recursos

El primer criterio se derivó de la evaluación hecha por el equipo metodológico, descrita en el apartado anterior. El balance clínico se discutió en el panel de expertos a partir de la evidencia presentada y de las consideraciones adicionales planteadas por los expertos.

Al panel de expertos asistieron integrantes de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica (AsoColDerma), representantes de universidades y entidades particulares. Asimismo, asistió el director ejecutivo de la Fundapso.

Siguiendo las recomendaciones del grupo de trabajo GRADE para reuniones de panel, los acuerdos sobre las recomendaciones preliminares se buscaron mediante acuerdo unánime, previo debate de las diferentes perspectivas enfrentadas. En caso de no lograrse un acuerdo, la decisión fue sometida a una votación simple, donde todas las opciones fueron comparadas usando una escala Likert de nueve unidades, siendo 9 muy de acuerdo y 1 muy en desacuerdo para cada afirmación. La comparación gráfica entre las medianas de la votación con su respectivo intervalo de confianza al 95 % determinó la opción favorecida por el panel. Si después de tres rondas de votación no se obtuvo una

<sup>†</sup> Herramienta oficial para elaboración de tablas GRADE. Disponible en: <https://gradepro.org/>

diferencia marcada, se declaró que no se llegó a un acuerdo.

Con la información de los cinco criterios, el grupo desarrollador sintetizó la información en las recomendaciones definitivas para cada pregunta. La dirección y fuerza de las recomendaciones finales se estableció a partir de los lineamientos de la metodología GRADE y se justificó en todos los casos<sup>(15, 16)</sup>.

## 2.8 VALORES Y PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

Se llevó a cabo una investigación cualitativa tipo grupo focal, con el fin de determinar los valores y preferencias por parte de los pacientes con diagnóstico de psoriasis frente al uso de los tratamientos. Para lograr la participación de los pacientes, se solicitó apoyo al director ejecutivo de la Fundapso, quien, a su vez, era el representante de pacientes en el GDG y asistió a todas las reuniones para el desarrollo de la guía.

Las reuniones se llevaron a cabo en las ciudades de Bogotá y Cali, entre los meses de agosto de 2016 y febrero de 2017, en las que participaron activamente los pacientes y sus cuidadores.

En la ejecución de la metodología de la reunión participaron dos psicólogas, una en calidad de moderadora y otra, en calidad de observadora.

En esta reunión se indagó acerca de la experiencia personal en la psoriasis, como paciente o cuidador de un paciente. Fueron explicados los conceptos de *preferencia* y *valor*.

También se formularon preguntas orientadoras adicionales acerca de las preferencias específicas en los siguientes dominios:

- Relación consigo mismo (bienestar personal)
- Relación con los demás (bienestar social, afectivo y vida sexual)
- Efectos adversos del tratamiento
- Gastos de bolsillo
- Frecuencia de controles

Los resultados del análisis de los valores y las preferencias de los pacientes fueron incluidos en la sección de la evidencia a la recomendación presente en cada uno de los capítulos.

## REFERENCIAS

1. Carrasquilla G, Pulido A, De la Hoz AM, Mieth K, Muñoz Ó, Guerrero R, et al. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 2.<sup>a</sup> edición. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.
2. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-94. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395-400. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012.
4. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):407-15. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1277-82. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.011.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1283-93. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1294-302. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1303-10. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.04.014.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epi-*

- demiol. 2011;64(12):1311-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.06.004.
- 11. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, et al. Grade guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012.
  - 12. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):151-7. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.01.006.
  - 13. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):158-72. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.01.012.
  - 14. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):173-83. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.08.001.
  - 15. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.
  - 16. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):726-35. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
  - 17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgo: SIGN; 2014.
  - 18. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:10.

## Anexos

### ANEXO 1. CONFLICTO DE INTERESES

Los integrantes del GDG (expertos clínicos y metodólogos) diligenciaron el formato de conflictos de intereses propuesto por la Guía Metodológica para el

desarrollo de guías de práctica clínica<sup>†</sup>. El análisis de la información fue realizado por dos especialistas en dermatología y un metodólogo, utilizando los lineamientos definidos en el manual metodológico. La **Tabla 1** resume los conflictos de intereses manifestados por los integrantes y la decisión frente a la participación completa o limitada en aspectos específicos.

**Tabla 1.** Conflictos de intereses del grupo desarrollador y análisis para la participación

Integrante	Conflictos de intereses	Decisión de participación
<b>Expertos clínicos</b>		
Adriana Beltrán Ostos	Ha recibido financiación para la asistencia a foro de práctica clínica (Pfizer)	Limitación en la participación de tofacitinib
Ana Isabel Arango Trujillo	Ha recibido financiación para la asistencia a congresos académicos sobre dermatología y psoriasis (Abbvie)	Participación libre
Ana María Muñoz Monsalve	Ha recibido financiación para la asistencia a eventos científicos (diferentes laboratorios)	Participación libre
Ángela María Londoño García	Ha recibido financiación para asistencia a eventos científicos (Pfizer, Medivelius, Janssen y Abbvie). Ha sido consultora de Novartis para secukinumab, así como Pfizer, Abbvie y Janssen. Realizó una declaración pública sobre medicamentos biosimilares mediante la publicación de un artículo científico	Limitación de su participación en temas relacionados con secukinumab y biosimilares
Ángela Seidel Arango	Financiación para asistencia a eventos científicos (Abbvie, Novartis, Sesderma y Medihealth). Ha sido conferencista para Janssen	Limitación de su participación en temas relacionados con fototerapia
Carlos Alberto Ojeda Trujillo	Financiación para asistencia a eventos científicos (Pfizer, Janssen y Abbvie)	Participación libre
Carolina Ivette Cortés Correa	Financiación para asistencia a eventos científicos (Abbvie). Investigadora para Novartis	Secukinumab
Carolina Velásquez Botero	Financiación para asistencia a eventos científicos (Janssen y Sesderma). Participación en el estudio Psolar (Janssen)	Ustekinumab
César Fernando González Ardila	Financiación para asistencia a eventos científicos (Pharmaderma, Abbvie, Roche y Novartis). Consultor para Pfizer, Abbvie, Janssen, Novartis y Lilly. Ha recibido financiación para cursos de Novartis. Declaración pública sobre biosimilares (artículo científico)	Secukinumab Adalimumab Biosimilares
Daniel Gerardo Fernández Ávila	Financiación para asistencia a eventos científicos (diferentes laboratorios). Ha sido consultor de Abbvie	Adalimumab
Daniel Jaramillo Arroyave	Financiación para asistencia a eventos científicos (Pfizer, Janssen, Roche y Abbvie). Consultor para Abbvie. Conferencista para Janssen y Roche. No económicos personales. Pertenece al grupo de estudio en biotecnología y biosimilares (Abbvie)	Participación libre
Elkin Peñaranda Contreras	Financiación para asistencia a eventos científicos (Janssen y Abbvie). Investigador para Novartis	Secukinumab
Esperanza María Meléndez Ramírez	Financiación para asistencia a eventos científicos (diferentes laboratorios). Cuenta con una cámara de fototerapia	Fototerapia
Gloria Andrea Vargas Suaza	Financiación para asistencia a eventos científicos (Isis Pharma, Novartis y Abbvie). Participación en el estudio Psolar (Janssen)	Ustekinumab
Héctor José Castellanos	Financiación para asistencia a eventos científicos (Pharmaderm)	Participación libre
Jonathan Argüello Moya	Financiación para asistencia a eventos científicos (Medihealth). Cuenta con una cámara de fototerapia	Fototerapia
Juan Raúl Castro Ayarza	Financiación para asistencia a eventos científicos (Abbott, Pfizer, Novartis, Abbvie, Janssen y Gynopharm). Ha recibido honorarios como ponente para Abbvie, Biopas Colombia, Isdin Colombia, y Medihealth. Es asesor médico externo de Biopas-Belle. Ha participado en juntas de opinión de Lilly	Participación libre
Julio Roberto Amador Patarroyo	Financiación para asistencia a eventos científicos (Novartis y Janssen). Ha sido conferencista para Novartis	Participación libre

<sup>†</sup> Actualización de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 2.<sup>a</sup> edición. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

Integrante	Conflicto de intereses	Decisión de participación
Luis Antonio Castro Gómez	Socio de los laboratorios dermatológicos Skin Drugs y Huden	Participación libre
Manuel Darío Franco Franco	Financiación para asistencia a eventos científicos (Scandinavia Pharma, Procaps, Pharmaderm, Novartis y Janssen). Ha sido conferencista para Janssen y Novartis	Participación libre
Mario Fernando Franco Guio	Financiación para asistencia a eventos científicos (SisCol Farma, Novartis, Abbvie, Novaderma y Scandinavia Pharma)	Participación libre
Margarita María Velásquez Lopera	Financiación para asistencia a eventos científicos (Novartis y Abbvie). Consultora para Novartis y Lilly. Recibe honorarios por participación en estudio de investigación con Novartis sobre Secukinumab. Declaración pública sobre Biosimilares	Secukinumab Biosimilares
Mariela Tavera Zafra	Financiación para asistencia a eventos científicos (Stiefel, Medihealth, Eucerin, BDF y Avene)	Participación libre
Mónica Lorena Cárdenas Pérez	Financiación para asistencia a eventos científicos (Janssen, Bioderma, Pfizer y Abbvie). Reunión de expertos sobre certolizumab (Biopas). Ha sido conferencista para Novartis	Certolizumab
Mónica Paola Novoa Candia	Financiación para asistencia a eventos científicos (Pharmaderm)	Participación libre
Myriam Jazmín Vargas Bermúdez	Financiación para asistencia a eventos científicos (Abbvie). Cuenta con una cámara de fototerapia propia. Ha recibido honorarios por realizar cursos sobre situaciones especiales en psoriasis (Novartis, Janssen, Biopas, Pfizer y Percos)	Fototerapia
Natalia Hernández Mantilla	Financiación para asistencia a eventos científicos (Janssen y Novartis). Consultora para Janssen y Novartis sobre psoriasis	Ustekinumab
Óscar Jair Felipe Díaz	Financiación para asistencia a eventos científicos (Janssen y Pfizer). Consultor para Novartis sobre psoriasis	Participación libre
Sol Beatriz Jiménez Tamayo	Financiación para asistencia a eventos científicos (Pfizer y Lilly). Consultora para secukinumab (Novartis)	Secukinumab
Zay Beatriz Cárdenas	Financiación para asistencia a eventos científicos (Abbvie, Novartis y Lilly)	Participación libre
<b>Metodólogos</b>		
Andrea Esperanza Rodríguez Hernández	Participación en el desarrollo de una revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad y seguridad de tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide para Pfizer (septiembre a diciembre de 2013)	Participación libre
Andrés Leonardo González Rangel	Ha recibido honorarios por realizar una charla sobre biológicos para el manejo de la retinopatía diabética (Novartis)	Participación libre
Claudia Irene Ibáñez Antequera	Ninguno	Participación libre
David Fernando López Daza	Ninguno	Participación libre
Diana Carolina Beltrán Torres	Ninguno	Participación libre
John Edwin Feliciano Alfonso	Ninguno	Participación libre
Kristian Andrés Espinosa Garnica	Ninguno	Participación libre
Lina María Rincón Martínez	Ninguno	Participación libre
María Teresa Vallejo Ortega	Ninguno	Participación libre
Martín Alonso Cañón Muñoz	Ninguno	Participación libre
Ricardo Alfonso Merchán Chaverra	Apoyo para asistir al curso sobre soporte nutricional (Abbott). Financiación para asistir a un diplomado (Abbott)	Participación libre
<b>Representante de pacientes</b>		
Guillermo Gutiérrez	Económico no personal. Financiación para jornadas de educación a pacientes con psoriasis (Abbvie, Novartis, Pfizer y Biopas)	Participación libre

## ANEXO 2. PREGUNTAS CLÍNICAS

A continuación, se presentan las diecinueve preguntas seleccionadas en forma fraseada y en la estructura PICO.

**Pregunta 1.** ¿Cuál es el tratamiento tópico más indicado en pacientes con psoriasis leve?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
			PASI
			PGA
			BSA
Pacientes con psoriasis leve	Calcipotriol		Atrofia
	Tazaroteno		Irritación
	Corticoide + Calcipotriol		Taquifilaxia
			Efectos sistémicos

**Pregunta 2.** ¿Cuál es el tratamiento farmacológico no biológico más indicado en adultos con psoriasis moderada a grave?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
			PASI 75
			PASI 90
			Infecciones, especialmente tuberculosis
Adultos con psoriasis moderada a grave	Acitretín		Cáncer
	Ciclosporina		Eventos adversos cardíacos mayores
	Fototerapia UVA		Muerte
	Fototerapia UVB		Enfermedad hepática
	Metotrexato		Dislipidemia
			Diabetes
			Alteraciones renales
			Teratogenicidad
			Abortos

**Pregunta 3.** ¿Cuál es el tratamiento no farmacológico más indicado en pacientes con psoriasis o artritis psoriásica?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
			PASI 75
			PASI 90
			Calidad de vida
Pacientes con psoriasis o artritis psoriásica	Amigdalectomía		Para artritis psoriásica:
	Cirugía bariátrica		ACR20, 50 y 70
	Dieta hipocalórica		DAS28
	Psicoterapia		PsARC
	Terapia física (específico para artritis psoriásica)		PsAJAI
			CPDAI
			MDA

**Pregunta 4.** ¿Es eficaz el tratamiento tópico combinado con el tratamiento sistémico en pacientes con psoriasis moderada a grave?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Pacientes con psoriasis moderada a grave	Adicionar tratamiento tópico (calcipotriol, tazaroteno, corticoide) al tratamiento sistémico		PASI 75 PASI 90 Infecciones, especialmente tuberculosis Cáncer Eventos adversos cardíacos mayores Muerte Calidad de vida

**Pregunta 5.** ¿Es eficaz el tratamiento combinado con biológicos más no biológicos en pacientes con psoriasis moderada a grave?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Pacientes con psoriasis moderada a grave	Metotrexato + Acitretín Fototerapia + Biológicos Fototerapia + No biológicos		PASI 75 PASI 90 Infecciones, especialmente tuberculosis Cáncer Eventos adversos cardíacos mayores Muerte Calidad de vida

**Pregunta 6.** ¿Cuál es el tratamiento farmacológico biológico más indicado en adultos con psoriasis moderada a grave?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Adultos con psoriasis moderada a grave	Adalimumab Etanercept Infliximab Ixekizumab Secukinumab Ustekinumab		PASI 75 PASI 90 Infecciones, especialmente tuberculosis Cáncer Eventos adversos cardíacos mayores Muerte Calidad de vida

**Pregunta 7.** ¿Cuál es el tratamiento farmacológico biológico más indicado en pacientes con psoriasis con falla terapéutica al primer biológico instaurado?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Pacientes con psoriasis con falla terapéutica al primer biológico	Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab Secukinumab Ustekinumab		PASI 75 PASI 90 Infecciones, especialmente tuberculosis Cáncer Eventos adversos cardíacos mayores Muerte Calidad de vida Inmunogenicidad

**Pregunta 8.** ¿Es eficaz el tratamiento con biológicos en pacientes con psoriasis moderada a grave cuando ha habido interrupción o intermitencia con el tratamiento?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Pacientes con psoriasis moderada a grave	Intermitencia en el tratamiento con biológicos		PASI 75 PASI 90 Infecciones, especialmente tuberculosis Cáncer Eventos adversos cardíacos mayores Muerte Calidad de vida

**Pregunta 9.** ¿Es eficaz el tratamiento combinado con biológicos más no biológicos en pacientes con psoriasis moderada a grave?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Pacientes con psoriasis moderada a grave	Metotrexato + Acitretín Fototerapia + Biológicos Fototerapia + No biológicos		PASI 75 PASI 90 Infecciones, especialmente tuberculosis Cáncer Eventos adversos cardíacos mayores Muerte Calidad de vida

**Pregunta 10.** ¿Cuál es el tratamiento farmacológico biológico más indicado en pacientes con psoriasis en localizaciones como cuero cabelludo, uñas, tipo pustulosa, eritrodérmica, invertida, genital o palmoplantar?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Pacientes con psoriasis de localizaciones especiales (cuero cabelludo, uñas, pustulosa, eritrodérmica, invertida, genital o palmoplantar)	Adalimumab		PASI 75
	Etanercept		PASI 90
	Infliximab		Infecciones, especialmente tuberculosis
	Ixekizumab		Cáncer
	Secukinumab		Eventos adversos cardíacos mayores
	Ustekinumab		Muerte
			Calidad de vida

**Pregunta 11.** ¿Cuál es el tratamiento farmacológico no biológico más indicado en pacientes con psoriasis en localizaciones como cuero cabelludo, uñas, tipo pustulosa, eritrodérmica, invertida, genital o palmoplantar?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Pacientes con psoriasis de localizaciones especiales (cuero cabelludo, uñas, pustulosa, eritrodérmica, invertida, genital o palmoplantar)	Acitretín		PASI 75
	Ciclosporina		PASI 90
	Fototerapia UVA		Infecciones, especialmente tuberculosis
	Fototerapia UVB		Cáncer
	Metotrexato		Eventos adversos cardíacos mayores
			Muerte
			Enfermedad hepática
			Dislipidemia
			Diabetes
			Alteraciones renales
			Teratogenicidad
			Abortos

**Pregunta 12.** ¿Cuál es la mejor opción de tratamiento en pacientes con psoriasis que tengan alguna condición especial?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Pacientes con psoriasis y que tengan además alguna de las siguientes condiciones especiales:			PASI 75
Embarazo	(Todas las terapias)		PASI 90
Enfermedad hepática			Infecciones, especialmente tuberculosis
Cáncer			Cáncer
VIH			Eventos adversos cardíacos mayores
			Muerte
			Enfermedad hepática
			Dislipidemia
			Diabetes
			Alteraciones renales
			Teratogenicidad
			Abortos
			Calidad de vida

**Pregunta 13.** ¿Cuáles son los efectos cardiovasculares de la psoriasis en comparación con población sana?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
(Población general)	Psoriasis	Sanos	Síndrome metabólico Desenlaces cardiovasculares

**Pregunta 14.** ¿Cuáles son los efectos adversos cardiovasculares del tratamiento farmacológico biológico y no biológico en pacientes con psoriasis?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Pacientes con psoriasis	Acitretín		
	Adalimumab		
	Ciclosporina		
	Etanercept		
	Infliximab		Reducción del síndrome metabólico
	Ixekizumab		Desenlaces cardiovasculares
	Leflunomida		
	Metotrexato		
	Secukinumab		
	Sulfasalacina		
	Ustekinumab		

**Pregunta 15.** ¿Cuál es el tratamiento farmacológico biológico más indicado en niños con psoriasis moderada a grave?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Niños con psoriasis moderada a grave	Adalimumab		PASI 75
	Etanercept		PASI 90
	Infliximab		Infecciones, especialmente tuberculosis
	Ixekizumab		Cáncer
	Secukinumab		Eventos adversos cardíacos mayores
	Ustekinumab		Muerte
			Calidad de vida

**Pregunta 16.** ¿Cuál es el tratamiento farmacológico no biológico más indicado en niños con psoriasis moderada a grave?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Niños con psoriasis moderada a grave	Acitretín		PASI 75
	Ciclosporina		PASI 90
	Fototerapia UVA		Infecciones, especialmente tuberculosis
	Fototerapia UVB		Cáncer
	Metotrexato		Eventos adversos cardíacos mayores
			Muerte
			Enfermedad hepática
			Dislipidemia
			Diabetes
			Alteraciones renales
			Teratogenicidad
			Abortos

**Pregunta 17.** ¿Cuál es el tratamiento farmacológico biológico más indicado en pacientes con artritis psoriásica con compromiso axial?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Artritis psoriásica con compromiso axial	Adalimumab		ACR20, 50 y 70
	Certolizumab		DAS28
	Etanercept		PsARC
	Golimumab		PsaJAI
	Infliximab		CPDAI
	Secukinumab		MDA
	Ustekinumab		Infecciones, especialmente tuberculosis
			Cáncer
			Eventos adversos cardíacos mayores
			Muerte
			Calidad de vida (HAQ)

**Pregunta 18.** ¿Cuál es el tratamiento farmacológico biológico más indicado en pacientes con artritis psoriásica con compromiso periférico?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Artritis psoriásica con compromiso periférico	Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab Secukinumab Ustekinumab		ACR20, 50 y 70 DAS28 PsARC PsAJAI CPDAI MDA Infecciones, especialmente tuberculosis Cáncer Eventos adversos cardíacos mayores Muerte Calidad de vida (HAQ)

**Pregunta 19.** ¿Cuál es el tratamiento farmacológico no biológico más indicado en pacientes con artritis psoriásica?

Población	Intervención	Comparador	Desenlaces
Artritis psoriásica	AINE (diclofenaco, naproxeno, indometacina e ibuprofeno) Apremilast Ciclosporina A Leflunomida Metilprednisolona oral e intraarticular Metotrexato Prednisolona oral Sulfasalacina		ACR20, 50 y 70 DAS28 PsARC PsAJAI CPDAI MDA Infecciones, especialmente tuberculosis Cáncer Eventos adversos cardíacos mayores Muerte Calidad de vida (HAQ) Hepatotoxicidad Nefrotoxicidad Toxicidad medular

### ANEXO 3. PRIORIZACIÓN DE DESENLACES

Cada uno de los expertos clínicos del grupo desarrollador calificó de forma jerárquica un valor entre 1 y 9, siendo 1 de la mayor importancia para la toma de decisiones y 9, de la menor importancia. Se utilizó la mediana para resumir las calificaciones asignadas a

cada uno de los desenlaces propuestos. Las puntuaciones entre 1 y 3 fueron definidas como *críticas*; de 4 a 6, como *importantes no críticas*; y de 7 a 9, como *no importantes*.

En la **Tabla 1** se presentan las calificaciones y los resultados del ejercicio de priorización de desenlaces.

**Tabla 1.** Resultados y calificación de la priorización de desenlaces realizadas por los expertos clínicos

		Tratamiento con biológicos en adultos con psoriasis moderada a grave																			Tratamiento con biológicos en niños con psoriasis moderada a grave																											
		MV	AA	AM	GV	AL	ÁS	CO	CC	CV	CG	EP	EM	JA	MF	MT	MC	MV	NH	SJ	ZB	Mediana			MV	AA	AM	GV	AL	ÁS	CO	CC	CV	CG	EP	EM	JA	MF	MT	MC	MV	NH	SJ	ZB	Mediana			
PASI 75		2	2	1	4	1	1	1	1	1	1	4	1	6	1	2	3	3	1	2	1	1	PASI 75		Cáncer	1	1	3	2	1	2	2	2	9	6	4	1	2	1	4	1	8	1	2	2	2	Cáncer	
(PASI) 90		1	1	3	2	1	2	2	2	9	6	4	1	2	1	2	1	4	1	8	1	2	PASI 90		Infecciones	3	8	6	4	3	3	6	4	3	2	3	3	3	5	5	5	1	4	2	5	3	6	Tuberculosis
Infecções		5	4	2	3	2	5	5	3	2	3	2	4	3	4	5	5	5	5	6	5	5	PASI 90		Cáncer	7	5	7	6	6	7	6	5	7	8	3	6	3	8	8	8	4	5	5	5	4	4	Tuberculosis
Tuberculosis		8	7	8	5	5	6	4	5	4	8	7	7	5	4	7	6	2	9	4	7	7	PASI 90		Eventos adversos cardíacos mayores	9	9	9	8	9	7	6	9	9	8	7	9	9	7	8	9	9	7	7	7	7	7	Eventos adversos cardíacos mayores
Cáncer		4	3	4	8	7	4	3	8	8	4	5	5	-	2	3	8	8	2	5	4	4	PASI 90		Eventos adversos cardíacos mayores	6	6	5	9	8	9	8	9	7	5	6	6	8	6	7	9	7	7	6	4	9	Muerte	
Eventos adversos cardíacos mayores		9	9	9	8	9	7	6	9	9	8	7	6	9	9	8	7	9	9	7	8	PASI 90		Muerte	4	3	4	4	4	4	3	5	6	-	2	6	1	3	3	6	1	3	2	7	Cáncer			
Muerte		Calidad de vida	6	6	5	9	8	9	8	9	7	5	6	6	8	8	6	7	9	7	7	PASI 90		Calidad de vida	4	3	4	4	4	4	3	5	6	-	2	6	1	3	3	6	1	3	2	7	Muerte			
Adherencia		6	6	5	9	8	9	8	9	7	5	6	6	8	8	6	7	9	7	7	PASI 90		Adherencia	4	3	4	4	4	4	3	5	6	-	2	6	1	3	3	6	1	3	2	7	Muerte				
		Tratamiento con biológicos en niños con psoriasis moderada a grave																			Tratamiento con biológicos en adultos con psoriasis moderada a grave																											
PASI 75		2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	6	1	2	3	1	2	1	1	PASI 75		Adherencia	1	1	3	2	1	2	2	2	9	6	4	1	2	1	4	1	8	1	2	2	2	Cáncer		
(PASI) 90		1	1	3	2	1	2	2	2	9	6	4	1	2	1	2	1	6	1	2	PASI 90		Eventos adversos cardíacos mayores	5	7	6	1	3	3	5	3	2	3	5	3	2	3	4	1	4	1	2	2	2	Tuberculosis			
Infecções		6	4	2	3	4	4	4	4	4	4	2	4	3	4	4	3	4	5	2	PASI 90		Cáncer	7	3	7	4	8	7	6	5	8	5	7	7	3	5	3	4	1	4	1	2	2	Tuberculosis			
Tuberculosis		8	8	8	6	7	8	6	7	4	9	4	7	6	4	8	8	4	7	7	PASI 90		Eventos adversos cardíacos mayores	9	9	9	7	9	8	6	9	9	7	9	9	7	3	9	9	7	7	7	7	7	Eventos adversos cardíacos mayores			
Cáncer		3	5	4	8	5	5	3	8	7	6	2	-	2	5	7	8	4	3	3	PASI 90		Eventos adversos cardíacos mayores	4	6	5	9	6	8	9	7	8	5	3	8	8	6	6	9	8	4	6	6	9	Muerte			
Eventos adversos cardíacos mayores		5	6	8	5	6	6	4	7	4	8	7	6	5	7	8	5	5	8	7	PASI 90		Muerte	4	6	5	9	6	8	9	7	8	5	3	8	8	6	6	9	8	4	6	6	9	Muerte			
Muerte		Calidad de vida	3	7	3	8	5	2	4	9	4	5	-	1	1	3	8	3	2	1	PASI 90		Calidad de vida	4	8	5	9	8	3	8	7	5	6	2	9	2	-	4	3	6	7	9	Muerte					
Adherencia		4	8	5	9	8	9	3	8	7	5	6	6	8	7	9	2	9	-	PASI 90		Adherencia	4	8	5	5	9	8	8	7	0	3	7	8	3	4	2	8	8	7	4	4	3	9	Muerte			
		Tratamiento con biológicos en adultos con psoriasis moderada a grave																		Tratamiento con no biológicos en adultos con psoriasis moderada a grave																												
PASI 75		1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	5	1	2	1	1	2	2	PASI 75		Adherencia	8	1	3	2	2	2	9	2	5	4	2	9	2	4	3	1	9	2	2	8	2	Cáncer			
(PASI) 90		3	5	6	3	3	3	6	6	2	3	4	1	3	5	6	5	1	4	4	PASI 90		Eventos adversos cardíacos mayores	6	7	2	6	6	5	5	7	4	2	4	7	6	5	6	3	5	6	4	4	3	Tuberculosis			
Infecções		5	6	7	2	6	6	5	5	5	7	4	2	4	3	4	5	7	8	7	PASI 90		Cáncer	5	6	7	7	8	7	6	5	6	5	6	7	8	7	8	7	8	7	8	7	Tuberculosis				
Tuberculosis		7	4	7	6	7	7	6	5	7	8	7	6	8	4	6	6	6	5	PASI 90		Eventos adversos cardíacos mayores	8	6	8	5	6	4	7	4	8	7	5	5	8	7	8	7	6	5	6	5	6	Eventos adversos cardíacos mayores				
Cáncer		9	9	9	7	9	8	9	6	9	9	9	7	9	9	9	9	9	9	PASI 90		Eventos adversos cardíacos mayores	3	7	3	8	5	2	4	9	4	5	-	1	1	3	8	3	2	1	5	2	7	Adherencia				
Eventos adversos cardíacos mayores		4	8	8	7	6	4	3	7	4	8	7	6	8	7	9	2	9	-	PASI 90		Muerte	4	8	5	5	9	8	8	7	0	3	7	8	3	4	2	8	8	7	4	4	3	9	Muerte			
Muerte		Calidad de vida	9	9	9	9	8	9	8	9	7	8	4	9	9	6	8	9	7	PASI 90		Calidad de vida	2	3	4	4	4	4	3	5	6	-	2	6	1	3	3	6	1	3	2	7	Muerte					
Adherencia		4	8	5	5	9	8	8	7	0	3	7	8	3	4	2	8	8	7	PASI 90		Adherencia	4	8	5	5	9	8	8	7	4	4	3	9	8	4	2	8	8	7	4	4	3	9	Muerte			

		Tratamiento con no biológicos en niños con psoriasis moderada a grave																								
		MV	AA	AM	GV	AL	ÁS	CO	CC	CV	CG	EP	EM	JA	MF	MT	MV	NH	SI	ZB	Mediana					
PASI 75		1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	7	1	2	1	2	1	3	1	1	1	Crítico				
PASI 90		2	1	3	4	7	2	2	2	9	3	4	6	2	6	2	4	3	1	9	2	3	5	3	PASI 90	
Infecciones		5	6	2	2	3	6	2	1	3	3	3	5	6	5	4	5	4	5	5	4	3	3	3	3	Crítico
Tuberculosis		6	7	5	3	3	6	5	3	3	4	5	4	4	7	6	5	6	6	6	6	6	6	4	4	Adherencia
Cáncer		7	5	7	8	9	8	7	5	5	7	5	5	7	8	8	9	7	3	8	8	9	9	4,5	Infecciones	
Eventos adversos cardíacos mayores		8	8	8	6	4	7	4	5	4	7	8	8	7	8	5	7	6	8	7	7	7	5	5	Tuberculosis	
Muerte		9	9	7	5	9	9	4	8	6	9	9	6	9	9	7	9	8	9	9	8	7	7	7	Cáncer	
Calidad de vida		3	3	2	5	6	4	3	8	6	-	6	1	-	1	3	2	8	3	2	1	2	2	7	Eventos adversos cardíacos mayores	
Adherencia		4	4	8	8	5	8	9	7	-	2	2	8	3	4	3	1	4	6	4	4	3	9	Muerte		
Tratamiento con no biológicos en adultos con psoriasis del cuero cabelludo, ungual, pustulosa, eritrodérmica o invertida																						Resultado				
																							Resultado			
PASI 75		1	2	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	4	3	1	2	8	4	1	1	1	Crítico	
PASI 90		5	1	4	1	2	4	8	2	9	1	4	1	2	8	4	3	4	1	1	3	3	2	2	Calidad de vida	
Infecciones		2	3	6	4	3	3	6	5	2	5	5	3	3	5	5	5	5	5	5	5	5	3	3	PASI 90	
Tuberculosis		6	5	2	5	4	5	3	3	3	6	6	4	2	6	6	8	6	6	6	6	8	4	4	Adherencia	
Cáncer		7	6	7	7	8	7	7	6	4	4	8	7	6	7	8	7	7	4	8	8	6	5	5	Infecciones	
Eventos adversos cardíacos mayores		8	4	8	8	5	6	4	4	5	5	7	8	5	6	7	8	6	8	8	6	5	5	5	Importante no crítico	
Muerte		9	9	-	9	8	9	8	8	6	9	9	7	9	9	-	9	9	9	9	9	7	7	7	Cáncer	
Calidad de vida		3	7	3	2	6	2	2	7	6	-	2	3	-	1	1	2	3	4	2	1	2	2	7	Eventos adversos cardíacos mayores	
Adherencia		4	8	5	6	7	9	3	9	7	-	3	4	-	5	2	4	2	3	3	2	4	4	9	Muerte	
Tratamiento con biológicos y no biológicos en adultos con psoriasis																							Resultado			
																							Resultado			
Síndrome metabólico		2	1	7	1	1	5	1	1	2	1	3	6	1	1	7	3	1	3	1	1	1	1	1	Crítico	
Resistencia a la insulina		6	2	6	5	4	4	7	6	6	6	2	7	5	5	4	8	4	5	4	6	2	3	1	Crítico	
Trombosis		7	5	4	7	7	7	3	7	7	5	4	2	6	5	4	6	6	2	5	9	5	2,5	Infarto de miocardio		
Infarto de miocardio		4	6	1	4	2	3	1	2	2	1	6	5	1	7	2	5	7	2	1	2	8	4	4	Hipertensión	
Hipertensión		3	3	5	2	3	2	2	4	3	4	4	8	4	8	6	9	8	7	5	4	3	6	4	Adherencia	
Insuficiencia cardíaca		5	7	2	6	6	6	3	5	5	7	6	3	4	3	3	5	4	7	3	7	7	5	5	Resistencia a la insulina	
Dislipidemia		8	4	3	3	5	5	4	5	4	3	3	9	7	3	7	6	9	3	6	7	5	2	5	Insuficiencia cardíaca	
Calidad de vida		1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	2	-	1	1	-	-	4	-	5	5	5	Dislipidemia	
Adherencia		9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	9	-	2	2	-	-	6	-	6	-	6	Trombosis	
Tratamiento con biosimilares en comparación con biológicos en adultos con psoriasis moderada a grave																							Resultado			
																							Resultado			
Immunogenicidad		3	4	1	2	1	3	2	2	1	3	5	1	3	4	4	1	5	1	3	3	4	2	PASI 75		
Reacción local		7	8	2	8	4	6	6	5	7	4	6	8	6	5	6	8	6	7	8	6	5	2	PASI 90		
Anafilaxia		5	6	3	6	7	7	4	3	6	5	7	7	4	6	7	2	5	6	6	7	6	3	Immunogenicidad		
Inmunosupresión		8	5	4	4	5	4	7	4	3	6	8	6	5	7	5	7	1	7	2	4	7	5	5	Immunosupresión	
PASI 75		2	2	8	1	2	1	1	2	1	1	3	1	4	3	3	4	2	1	1	1	1	5	5	5	Calidad de vida
PASI 90		1	1	7	5	3	2	8	6	-	2	2	8	2	3	4	2	8	1	2	-	6	6	6	Reacción local	
Calidad de vida		4	3	5	7	6	5	3	7	5	-	4	4	7	2	3	5	8	4	5	5	2	6	6	Anafilaxia	
Adherencia		6	7	6	3	-	8	5	-	4	-	3	5	8	6	7	-	3	7	8	3	6	6	6	Adherencia	

## ANEXO 4. REPORTE DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

La búsqueda manual es el método más efectivo para la localización de GPC. Para este procedimiento, se utilizaron las palabras “psoriasis”, en el idioma inglés y

español, y “*psoriatic*” solo para el idioma inglés. Como mecanismos de búsqueda se utilizaron la lista de guías y el buscador en cada página web, filtrando la búsqueda por título.

A continuación, se presentan los resultados de la búsqueda manual, el mecanismo, la fecha y los resultados de la búsqueda (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Fuentes de información de la búsqueda manual de guías de práctica clínica elegibles

Nombre	Mecanismo	Fecha	Resultados
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía	Buscador	14-mar-16	3
<i>American College of Physicians</i>	Lista de guías	14-mar-16	0
<i>National Guideline Clearinghouse</i>	Lista de guías	14-mar-16	3
<i>National Institute for Clinical Excellence</i>	Lista de guías	14-mar-16	1
<i>American Academy of Dermatology</i>	Lista de guías	14-mar-16	1
<i>British Association of Dermatologists</i>	Lista de guías	14-mar-16	1
Fisterra	Lista de guías	14-mar-16	1
Guía Salud (España)	Lista de guías	14-mar-16	0
<i>Trip Database</i>	Buscador	14-mar-16	28
Ministerio de Salud de Chile	Lista de guías	14-mar-16	0
<i>New Zealand Guidelines Group</i>	Buscador	14-mar-16	0
<i>U.S. Preventive Services Task Force</i>	Buscador	14-mar-16	0
<i>European Dermatology Forum</i>	Lista de guías	14-mar-16	2
Total			40
Duplicados			31
Total (sin duplicados)			9

Los criterios de selección de las GPC para la evaluación mediante la herramienta AGREE II fueron los siguientes:

- Resumen o análisis de la evidencia mediante la metodología GRADE.
- Acceso a los recursos, apéndices o anexos de la GPC.

De acuerdo con los criterios de selección para las GPC, fueron elegidas las siguientes guías:

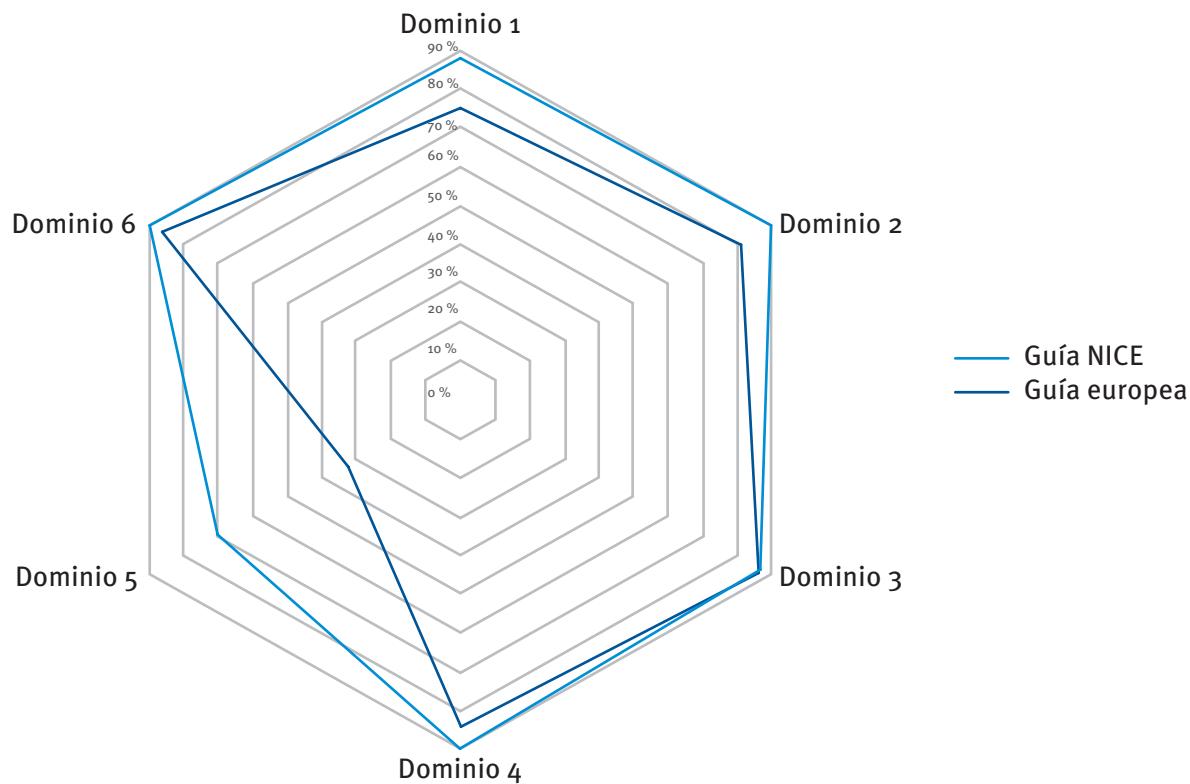
1. *Psoriasis assessment and management*<sup>(1)</sup>
2. *Guideline on Psoriasis Update 2015-2*<sup>(2)</sup>

Para la evaluación de la variabilidad de la calidad metodológica de las GPC, fue utilizada la herramienta AGREE II<sup>(3)</sup>. Antes de la evaluación, el grupo desarrollador recibió capacitación para el uso de la herramienta. Fueron conformados dos grupos de cuatro integrantes (tres especialistas en dermatología y un metodólogo), para analizar cada una de las GPC. A continuación, se presentan los resultados de la evaluación por dominios (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Fuentes de información y resultados de la búsqueda manual de guías de práctica clínica elegibles

	Guía 1. <i>Psoriasis assessment and management</i> (%)	Guía 2. <i>Guideline on Psoriasis Update 2015-2</i> (%)
Dominio 1. Alcance y objetivo	88	76
Dominio 2. Participación de los implicados	9	81
Dominio 3. Rigor en la elaboración	88	87
Dominio 4. Claridad en la presentación	9	83
Dominio 5. Aplicabilidad	71	33
Dominio 6. Independencia editorial	9	88

La **Figura 1** presenta una comparación visual entre las GPC seleccionadas según los dominios de la herramienta AGREE II.



**Figura 1.** Comparación de las guías de práctica clínica elegidas por cada uno de los dominios.

## REFERENCIAS

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psoriasis: assessment and management (CG153) [Internet]. Nice. 2012. 66 p. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-35109629621701>.
2. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Methods Report: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – update 2015 – EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur cad Dermatol Venereol. 2015;29(12)e1-22. doi: 10.1111/jdv.13353.
3. Montoya DC, Flores I. Las guías de práctica clínica y el instrumento AGREE II. Rev Colomb Psiquiatr. 2011;40(3):563-76.

### 3 Epidemiología de la psoriasis

#### 3.1 CONTEXTO SOCIODEMOGRÁFICO

La psoriasis es una enfermedad de distribución mundial, con una prevalencia global que varía entre 0,6 % y 6,5 %, con un promedio de 2 % a 3 %, siendo mayor en los países nórdicos y menor, en los ecuatoriales<sup>(1, 2)</sup>. En los Estados Unidos, la prevalencia estimada es del 3,5 %. La prevalencia de la psoriasis varía en las diferentes etnias y se describe que es menor en los afroamericanos y en algunos nativos de Suramérica. Los datos de prevalencia pueden variar según la metodología empleada para calcularla. El 90 % de los casos corresponde a la psoriasis vulgar, el 10 % a la psoriasis en gotas (*psoriasis guttata*) y una mínima proporción a psoriasis pustulosa<sup>(3)</sup>.

#### 3.2 SITUACIÓN EN COLOMBIA

Los datos epidemiológicos del comportamiento de la enfermedad en Colombia son escasos, aunque se tienen reportes de las tres principales ciudades del país. Los datos del Hospital “Simón Bolívar” y del Hospital Militar Central de Bogotá durante el año 2004 demostraron que el 3 % de las consultas de dermatología correspondieron a psoriasis. Un estudio de corte transversal de una cohorte prospectiva de pacientes con psoriasis, en el que se incluyeron 86 pacientes valorados entre julio de 2007 y julio de 2008 en el Servicio de Dermatología del Hospital Militar Central, reportó que, en la mayoría de los pacientes, la enfermedad había iniciado después de los 50 años y que la forma clínica más frecuente fue la psoriasis en placas (89 %), seguida de la psoriasis en gotas (7 %)<sup>(4)</sup>.

En un estudio observacional descriptivo de cohorte, se recopiló información de 93 pacientes con diagnóstico de psoriasis tratados con fototerapia en el Centro Dermatológico del CES (Sabaneta, Antioquia), que ingresaron entre el 1 de enero de 2006 y el 30 de septiembre de 2009. En este centro consultaron pacientes de Medellín y del área metropolitana. De los pacientes evaluados, 43 % eran mujeres y 57 % hombres, con edad media de 45 años. El promedio de evolución de la

enfermedad fue de 14 años y 43 % tenía enfermedades asociadas, como dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes<sup>(5)</sup>.

En un estudio transversal realizado en Cali, se revisaron las historias clínicas de 99 pacientes de la Clínica de Psoriasis del Hospital Universitario del Valle, entre junio de 2008 y mayo de 2009. En el grupo de pacientes evaluados, 58,6 % eran hombres y 41,4 % mujeres, con una edad promedio de 49 años. Las principales enfermedades concomitantes fueron: hipertensión (21 %), diabetes (11 %) e hipercolesterolemia (10 %). La principal forma clínica fue la psoriasis en placa, seguida de la psoriasis en gotas, y la localización más frecuente fue en el tronco y las extremidades<sup>(6)</sup>.

Recientemente fue publicado un estudio descriptivo transversal, retrospectivo, en el que se evaluaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de psoriasis, entre el año 2011 y 2013, que consultaron al Centro Dermatológico “Federico Lleras Acosta” en la ciudad de Bogotá. Se consideraron 793 historias para ingresar al estudio. Se encontró que el 2 % del total de pacientes de la consulta en el Centro Dermatológico por año tenía psoriasis. La proporción de mujeres afectadas fue del 46 %. El promedio de edad de los pacientes fue de 46 años. El número de casos se incrementó con la edad, sin diferencias por sexo, con un pico entre los 54 a 59 años y descenso a partir de este grupo de edad. El tiempo de evolución de la psoriasis fue de 6,1 años en promedio y el 70 % de los pacientes fueron diagnosticados antes de los cinco años de aparición de las manifestaciones clínicas.

La forma clínica predominante fue la psoriasis en placas (89 %). Hubo antecedentes familiares de psoriasis en el 9 % de los casos y la existencia de comorbilidades, como obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes *mellitus*, artritis reumatoide o trastornos psiquiátricos, se presentó en el 22 % de los pacientes afectados<sup>(7)</sup>.

### 3.3 SITUACIÓN EN LATINOAMÉRICA

Considerando el impacto que tiene la carga genética de la psoriasis, es difícil asumir similitudes entre las poblaciones latinoamericanas, más aún cuando las publicaciones demuestran un comportamiento heterogéneo para el número de dermatólogos disponibles por habitante en cada uno de los más representativos países de Latinoamérica, y cuando el número de dermatólogos especializados en la enfermedad varía de forma considerable entre cada uno de los países analizados<sup>(8)</sup>. Sin embargo, es interesante resaltar que, a pesar de estas consideraciones, podemos encontrar similitudes y ciertos denominadores comunes, que nos permiten tener una idea general del contexto en el cual se desenvuelve la enfermedad en nuestro continente.

Un estudio para determinar las características clínicocardiopatológicas de los pacientes con psoriasis en el Hospital Nacional “Luis N. Sáenz” de la Policía Nacional del Perú, durante el período de octubre de 2010-marzo 2011, y que incluyó 110 pacientes, encontró que la forma clínica más importante fue la psoriasis en placas, con el 91,8 % de los casos, seguida por la artritis psoriásica, con el 9,1 % de los casos. El 9 % de los pacientes tenía antecedente familiar de psoriasis y un alto porcentaje presentaba dislipidemia (77,3 %), hipertensión arterial (20 %) y diabetes *mellitus* (17,3 %), lo que duplicaba o triplicaba la prevalencia de este tipo de comorbilidades, según los datos suministrados por el Ministerio de Salud del Perú<sup>(9)</sup>.

Otro estudio de corte observacional y analítico realizado en el Departamento de Dermatología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, entre julio de 2006 y diciembre de 2008, con el objeto de determinar las características clínicas y la calidad de vida de los pacientes con psoriasis y que incluyó 153 pacientes, encontró que el subtipo clínico más frecuente fue la psoriasis en placas (71,9 %), seguido de la psoriasis en gotas (17,7 %), lo que es similar a lo informado en otras publicaciones latinoamericanas. Hasta el 47 % de los pacientes tenía antecedentes familiares de psoriasis, y el 28,8 % mostró compromiso articular, mientras que los casos de hipertensión y diabetes *mellitus* alcanzaron el 20,3 % y el 11,1 %, respectivamente<sup>(10)</sup>. Esto demuestra un patrón de manifestación clínica similar a lo informado en Colombia y Perú, donde es evidente el alto impacto de las comorbilidades, tanto metabólicas como osteomusculares, en nuestra población.

En Brasil se condujo un estudio multicéntrico que incluyó los cuatro estados más importantes del país: Brasilia, Río de Janeiro, São Paulo y Minas Gerais, con el objetivo de determinar la prevalencia de la artritis psoriásica. Este estudio incluyó 524 pacientes con psoriasis y pudo documentar el diagnóstico de las manifestaciones articulares en el 33 % de los pacientes<sup>(10, 11)</sup>.

Si bien, este porcentaje es semejante a los informados previamente en otras poblaciones latinoamericanas, debemos resaltar que, a diferencia de estudios similares en población anglosajona, el promedio de gravedad según la escala del PASI fue de 8,2, lo que describe que la mayoría de los pacientes de esta muestra tenía un alto compromiso osteomuscular, pero una escasa afectación cutánea. Este es un elemento común en el estudio de poblaciones latinoamericanas, donde existe una importante afectación sistémica en pacientes que, en su mayoría, manifiestan una enfermedad cutánea leve y que podría generar una conducta terapéutica por la que los pacientes con una enfermedad incapacitante sean manejados con tratamientos tópicos.

Teniendo en cuenta las dificultades económicas propias de nuestros países, que impiden estudios epidemiológicos robustos y que incluyan todas las variables sociodemográficas necesarias para extraer información de calidad, los reportes de casos y los estudios clínicos observacionales adquieren una enorme relevancia y permiten determinar que, si bien nuestros países contemplan numerosas diferencias, es posible que tengamos un mismo perfil de pacientes con manifestaciones cutáneas leves, pero que presentan un alto impacto respecto a las comorbilidades y a la presencia de artropatía psoriásica. Esta condición probablemente exija un abordaje terapéutico más integral, donde tome importancia la visión sistémica de la psoriasis y que pueda conducir al uso temprano de medicamentos sistémicos capaces de cambiar la historia natural de la enfermedad.

### REFERENCIAS

1. Echeverri MA, Londoño AM, Velásquez MM. Papel de las células Th17 en la inmunopatogénesis de la psoriasis. Rev Asoc Colomb Dermatol 2009;17:S3-9.
2. Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. N Engl J Med. 2005;352(18):1899-912.
3. Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. J Autoimmun. 2010;34(3):J314-21.

- doi: 10.1016/j.jaut.2009.12.001.
- 4. González C, Castro L, De La Cruz G, Arenas C, Beltrán A, Santos AM. Caracterización epidemiológica de la psoriasis en el Hospital Militar Central. Rev Asoc Col Dermatol. 2009;17(1):11-7.
  - 5. Vélez N, Bohórquez L, Corrales MF, Orrego S, Jiménez SB, Zuluaga de Cadena A, et al. Caracterización de los pacientes con psoriasis en tratamiento con fototerapia. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2011;19(2):100-6.
  - 6. Villafaña MJ, Vargas MJ, Lozada SM, Zapata K, Echandía CA. Características epidemiológicas y clínicas de pacientes con psoriasis. Hospital Universitario del Valle, junio de 2008 a mayo de 2009. Comunicación personal.
  - 7. Castro-Ayarza JR, Casadiego EJ, Medina DC. Descripción de los pacientes con diagnóstico de psoriasis en un centro dermatológico de referencia de Bogotá, Colombia. Dermatol Rev Mex. 2017;61(4):283-91.
  - 8. Chouela E, Amaya M, Londoño A, Romiti R, Valenzuela F, Duarte AA, et al. Psoriasis in Latin America. Dermatol Online J. 2016;22(9). pii: 13030/qt4wn3m8xt.
  - 9. Ponce-Rodríguez MS, Mendoza R. Características clínico-epidemiológicas de pacientes con psoriasis en un hospital nacional. Dermatol Peru. 2012;22(3):144-50.
  - 10. Valenzuela F, Silva P, Valdés MP, Papp K. Epidemiology and quality of life of patients with psoriasis in Chile. Actas Dermosifiliogr. 2011;102(10):810-6. doi: 10.1016/j.ad.2011.03.022.
  - 11. Ranza R, Carneiro S, Qureshi AA, Martins G, Rodrigues JJ, Romiti R, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in a large cohort of Brazilian patients with psoriasis. J Rheumatol. 2015;42(5):829-34. doi: 10.3899/jrheum.140474.

## 4 Definición e inmunopatogénesis

### 4.1 INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad multisistémica crónica con compromiso cutáneo, debida a la activación persistente del sistema inmunológico. Aunque puede tener varias formas clínicas, la psoriasis en placas es la más frecuente y se caracteriza por placas eritematosas descamativas bien delimitadas, que en la histología están representadas por la hiperproliferación de los queratinocitos, infiltrado inflamatorio y dilatación vascular<sup>(1-6)</sup>.

En su patogénesis, se articulan factores genéticos, ambientales, epigenéticos e inmunológicos. Recientemente también se relacionaron mecanismos autoinflamatorios<sup>(7)</sup>.

El incremento del riesgo cardiovascular se ha relacionado con el aumento de la mortalidad. Actualmente, esto se explica por el estado inflamatorio crónico de la psoriasis, que induce resistencia a la insulina y disfunción endotelial, con expresión de moléculas de adhesión y formación de placas ateroscleróticas<sup>(8-11)</sup>.

### 4.2 PATOGÉNESIS DE LA PSORIASIS

#### 4.2.1 Factores genéticos

Las regiones de susceptibilidad, denominadas *PSORS*, son porciones del genoma en las que están codificados diferentes genes. *PSORS-1*, ubicada en el cromosoma 6 (6p21), es la más asociada con psoriasis y podría explicar el 35 % de sus bases genéticas<sup>(12)</sup>. En esta región se codifica el HLA-Cw6<sup>(12-18)</sup>.

En estudios ampliados del genoma (*Genome-wide Association Analysis*; GWAS, por sus siglas en inglés), los genes más fuertemente asociados con psoriasis son los del receptor de IL-23, IL-12B (subunidad p40 de IL-12 e IL-23) y HLA-C\*06. El HLA Cw ha sido descrito como marcador farmacogenómico de respuesta al tratamiento con ustekinumab. En un grupo de 134 pacientes, el 82,9 % de los HLA-C\*06 positivo había alcanzado mejoría en la gravedad (PASI 75) a la semana 12, mientras que solo el 54,2 % de los pacientes HLA-C\*06 negativo obtuvo esta respuesta<sup>(19)</sup>.

Los polimorfismos mononucleotídicos (SNP) son variaciones de un solo nucleótido que están extensamente distribuidas en el genoma. En la **Tabla 1** se presentan

**Tabla 1.** Genes asociados con la psoriasis y que presentan polimorfismos mononucleotídicos

Gen	Función
HLA Cw6	Presentación antigénica a los linfocitos T; se expresa en piel psoriásica
IL-23R	Receptor de IL-23
IL-23A	Subunidad p19 de IL-23
IL-12B	Subunidad p40 de IL-12 e IL-23
TNFAIP3	Codifica la proteína A20. Disminuye la activación del FN-κB inducida por el FNT-α. Inhibe la inflamación
TNIP1	Codifica ABIN1. Disminuye la activación del FN-κB inducida por FNT-α. Inhibe la inflamación
IL-13	Citocina T <sub>h</sub> 2. Promueve las respuestas T <sub>h</sub> 17
FNT-α	Citocina proinflamatoria
IL-15	Activación y proliferación de las células T
IL-18	Infiltración de células T <sub>h</sub> 1
IFN-γ	Citocina T <sub>h</sub> 1. Múltiples funciones
TRAF3IP2	Codifica una proteína de la vía de señalización de IL-17

FN-κB: factor nuclear kappa B; FNT-α: factor de necrosis tumoral alfa; IFN: interferón; IL: interleucina. Fuente: Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica<sup>(20)</sup>.

los genes en los que más frecuentemente se han reportado SNP asociados con psoriasis<sup>(20, 21)</sup>.

En algunos estudios GWAS y un metaanálisis con tres de ellos, se estudiaron 9293 pacientes descendientes de europeos con psoriasis vulgar, 3061 con artropatía psoriásica, 3110 con psoriasis cutánea (más de 10 años de lesiones cutáneas y sin artropatía) y 13670 controles no afectados. Se detectaron 10 regiones asociadas con artropatía y 11 con psoriasis cutánea. En cuanto a las variantes de riesgo identificadas, tres fueron más fuertemente relacionadas con psoriasis cutánea que con artropatía (rs12189871, HLA-C; rs4908742, TNFRSF9; y rs10888503, LCE3A) y dos fueron más estrechamente asociadas con artropatía que con psoriasis cutánea (rs12044149, IL23R y rs9321623, TNFAIP3). Los autores encontraron múltiples variantes de susceptibilidad independientes en las regiones de los genes de IL-12B (subunidad p40 de IL-12 e IL-23), sintasa del ácido nítrico (NOS) y dominio C de la helicasa 1 producido por el interferón (IFIH1) relacionado con resistencia a insulina<sup>(22)</sup>.

La psoriasis está relacionada con numerosas enfermedades, como la enfermedad de Crohn, la artritis psoriásica, el cáncer, la depresión, el hígado graso no alcohólico, el síndrome metabólico y las anomalías cardiovaseculares. Se piensa que existe una base genética común a estas enfermedades. Uno de los genes descritos es CDKAL1, que se asocia con psoriasis, diabetes mellitus y enfermedad de Crohn. CDKAL1 codifica para la subunidad reguladora CDK5 asociada a la proteína 1, que también se relaciona con resistencia a la insulina<sup>(23)</sup>. Los polimorfismos en este gen están relacionados con la respuesta a los anti-FNT-α<sup>(24)</sup>.

Puesto que en gemelos monocigóticos la concordancia de la enfermedad es aproximadamente del 35 %-70 %, no solo los factores genéticos están implicados en la presentación de la enfermedad. Los mecanismos epigenéticos modulan la expresión de los genes. La epigenética se refiere a los cambios que, aunque son heredables, no se deben a la secuencia del ADN; incluye cambios en la conformación de la cromatina (por ejemplo, metilación, desmetilación, desacetilación y acetilación) y la accesibilidad de los factores de transcripción. En estudios de expresión génica en psoriasis, se reportan diferencias significativas en la metilación en el 4,8 % de los segmentos evaluados en LT CD4+ en citocinas como IL-13 y FNT, quimiocinas, IL-23R y moléculas de señalización intracelular, como JAK3<sup>(25)</sup>.

Los denominados *micro-ARN* (mi-ARN) son un grupo de ARN pequeños de aproximadamente 20 a 22 nucleótidos, que participan activamente en la regulación génica silenciando la transcripción. Los genes que codifican los mi-ARN pueden ser encontrados dentro de los intrones, los exones o las regiones intergénicas. En psoriasis, se han descrito alteraciones en la expresión de miR-125b, miR-424, miR-21 y miR-203, entre otros. Los mi-ARN pueden ser considerados como posibles blancos terapéuticos o biomarcadores de enfermedad<sup>(26)</sup>.

#### 4.2.2 Factores ambientales<sup>(1, 2, 27)</sup>

Los factores extrínsecos actúan como desencadenantes en pacientes con susceptibilidad genética; entre ellos:

- Infecciones bacterianas (*Streptococcus*) y virales (influenza, VIH).
- Un factor de virulencia del estreptococo (proteína M) tiene secuencias de aminoácidos similares a las queratinas K16-17. Por fenómeno de mimetismo, podría contribuir al desarrollo de psoriasis en gotas luego de infecciones faríngeas.
- El trauma (fenómeno de Koebner).
- El estrés dispara la enfermedad por acción sobre las hormonas, el sistema nervioso autónomo e inmune.
- El consumo de alcohol y cigarrillo.
- Medicamentos como el litio, las sales de oro, los betabloqueadores, los antimaláricos, los antagonistas adrenérgicos, el interferón, la digoxina, el gemfibrozil y la clonidina, los corticosteroides, los AINE e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), entre otros. Los medicamentos son los responsables de la inducción de psoriasis en más del 83 % de los casos y también de las recaídas (**Tablas 2 y 3**)<sup>(20, 28)</sup>.

**Tabla 2.** Medicamentos que reactivan la psoriasis

Acetazolamida	Cloroquina	Hidroxicloroquina	Propanolol
Amiodarona	Corticosteroides	Indometacina	Terbinafina
Amoxicilina	Ciclosporina	Litio	
Ampicilina	Diclofenaco	Penicilina	
Ácido acetilsalicílico	Diltiazem	Yoduro de potasio	

Fuentes: modificada de: Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica<sup>(20)</sup>; Milavec-Puretic V et al. Acta Dermatovenereol Croat. 2011;19(1):39-42<sup>(28)</sup>.

**Tabla 3.** Medicamentos que producen reacciones tipo psoriasis

Ácido valproico	Digoxina	Interferón	Risperidona
Amiodarona	Diltiazem	Ketoprofeno	Ritonavir
Amoxicilina	Doxiciclina	Litio	Rofecoxib
Ampicilina	Doxorrubicina	Metoprolol	Sulfametoaxsol
Ácido acetilsalicílico	Enalapril	Morfina	Sulfasalacina
Captopril	Etanercept	Omeprazol	Talidomida
Carbamacepina	Fluouracilo	Penicilamina	Terbinafina
Carvedilol	Fluoxetina	Primaquina	Terfenadina
Celecoxib	Foscarnet	Propanolol	Tetraciclina
Clorambucilo	Ganciclovir	Psoraleno	Timolol
Cloroquina	Gemfibrozil	Paroxetina	Toxina botulínica
Claritromicina	G-CSF	Primaquina	Trazodona
Ciclosporina	Ibuprofeno	Quinidina	Voriconazol
Diclofenaco	Infliximab	Ranitidina	Yoduro de potasio

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos.

Fuentes: modificada de: Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica<sup>(20)</sup>; Milavec-Puretic V et al. Acta Dermatovenereol Croat. 2011;19(1):39-42<sup>(28)</sup>.

#### 4.2.2.1 PAPEL DEL MICROBIOMA EN LA MODULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA

El ser humano convive con más de 10 000 especies de microrganismos, en simbiosis. El microbioma es capaz de inducir respuestas inflamatorias de linfocitos T específicos. En las placas de psoriasis se describe un desequilibrio de la flora cutánea (disbiosis) con aumento del número de firmicutes y especies de actinobacterias, que inducirían el desarrollo de una respuesta inmune alterada. La flora intestinal también presenta un desequilibrio, similar al de la enfermedad de Crohn<sup>(29)</sup>.

En modelos animales se ha demostrado que la microbiota intestinal promueve el incremento de respuestas T<sub>h</sub>17 y la aparición de psoriasis en la piel<sup>(30)</sup>.

#### 4.2.3 Factores inmunológicos<sup>(31-34)</sup>

Uno de los modelos que mejor explica la patogénesis de la psoriasis es el de *reacción de inmunización*. En una primera fase de sensibilización, por mecanismos poco conocidos, se desencadena la respuesta inmune, las células dendríticas (CD) migran al ganglio linfático para presentar los antígenos y se generan linfocitos T efectores y de memoria. Luego de una fase silenciosa, de duración variable, y debido a eventos desencadenantes, se da la fase efectora, caracterizada por el reclutamiento y la activación de las células T de memoria, al igual que las CD y los neutrófilos. Estos eventos generan una cascada inflamatoria, una respuesta hiperproliferativa de los queratinocitos y angiogénesis, que conducen a las manifestaciones clínicas de la enfermedad<sup>(1, 2, 17, 35-39)</sup>.

Los queratinocitos desempeñan un papel importante en el reclutamiento y la activación de las células inmunes, con la producción de IL-1, IL-6, y FNT-α, así como de péptidos antimicrobianos y quimiocinas. Los

queratinocitos son sensibles a las citocinas secretadas por las células inmunes, y esto puede inducir el desarrollo de las lesiones características de la psoriasis, activar la expresión de moléculas de adhesión de las células inmunes o llevar a una mayor producción de citocinas inflamatorias a partir de queratinocitos, lo que contribuye al mantenimiento de la enfermedad.

Las células del endotelio vascular en la piel psoriásica también expresan moléculas de adhesión, como la ICAM-1, la molécula de adhesión vascular (VCAM-1) y la selectina E. Estas moléculas permiten la adhesión de las células inmunes. Las células inmunes residentes en la piel desempeñan un papel importante en la enfermedad<sup>(1)</sup>.

## 4.3 INMUNIDAD ADAPTATIVA EN PSORIASIS

### 4.3.1 Linfocitos T

Los linfocitos T desempeñan un papel central en la inmunopatogénesis de la psoriasis, en especial los linfocitos T de memoria. Se postula que la clonalidad observada de las células T puede ser debida a la presencia de antígenos patógenos no identificados, de un superantígeno bacteriano o de autoantígenos del huésped que posiblemente participen por mecanismos de mimetismo molecular; entre los postulados están las queratinas y la proteína M del estreptococo<sup>(1, 21)</sup>.

Una vez activados por CD, los LT CD4+ polarizan su respuesta para producir diferentes perfiles de citocinas (**Tabla 4**). Hace dos décadas fueron descritos los perfiles T<sub>h</sub>1 y T<sub>h</sub>2; ulteriormente se tipificaron las células T reguladoras naturales CD4+, CD25+ y FOXP3+ y las

**Tabla 4.** Linfocitos T CD4+

Linfocitos T CD4+	Citocinas que favorecen la diferenciación	Factor de transcripción relacionado	Perfil de citocinas producidas
T <sub>h</sub> 1	IFN-γ, IL-12	T-bet	IFN-γ
T <sub>h</sub> 21	L-4G	ATA-3I	L-4, IL-5, IL-13
T <sub>h</sub> 17	IL-1, IL-6, IL-23	RORγC	IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26, FNT-α
T <sub>h</sub> 22	IL-6, FNT-α	AHRI	L-22
T <sub>reg</sub> natural	Papel de la TSLP	FOXP3	IL-35 en murinos
T <sub>reg</sub> 1 inducida	IL-10N	o descrito	IL-10
T <sub>h</sub> 3, células reguladoras inducidas	TGF-β	No descrito	TGF-β

AHR: airo hidrocarburo; FNT-α: factor de necrosis tumoral alfa; IFN-γ: interferón gamma; IL: interleucina; TGF-β: factor de crecimiento transformante beta; TSLP: timopoyetina estromal tímica.

Luego de la activación y de acuerdo con las citocinas del microambiente, las células T CD4+ polarizan su respuesta para producir diferentes patrones de citocinas, proceso mediado por la expresión de diversos factores de transcripción.

Fuente: modificada de: Giraldo Sierra C et al. Iatreia. 2009;22(3):272-83<sup>(1)</sup>.

células T reguladoras inducidas, T<sub>reg</sub>1 y T<sub>h</sub>3; en el año 2005, las células T<sub>h</sub>17<sup>(1, 2, 35, 36, 40-43)</sup>.

Las células T<sub>h</sub>17 se caracterizan por la expresión del factor de transcripción RORγC y la producción de IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 e IL-26. El FNT-α también ha sido incluido en el perfil T<sub>h</sub>17<sup>(40, 43-50)</sup>.

Los linfocitos T<sub>h</sub>22 (productores de IL-22) han sido relacionados con diversas enfermedades, como enfermedad coronaria, artritis reumatoide, dermatitis atópica, enfermedad de Behçet, trombocitopenia au-

toinmune, lupus, psoriasis y artritis psoriásica, entre otras. La IL-22 es inductora de inflamación, hiperplasia epidérmica, fibrosis y angiogénesis<sup>(51)</sup>. Se ha documentado un incremento de células T<sub>h</sub>22 en la piel afectada, las articulaciones y la sangre periférica, relacionado con las células de memoria que persisten luego de la remisión de la enfermedad<sup>(52)</sup>.

#### 4.3.1.1 EJE IL-12/IL-23

La IL-12 es un heterodímero formado por las subunidades p35 y p40; es liberada por células presentadoras de antígeno y direcciona la respuesta a T<sub>h</sub>1. La IL-23 es un miembro de la superfamilia de la IL-12,

está compuesta por las subunidades p19 y p40 e induce hiperplasia epidérmica y aumento del infiltrado inflamatorio T<sub>h</sub>17<sup>(1, 53)</sup>. La subunidad p40 es compartida por IL-12 e IL-23; en piel psoriásica es más abundante la IL-23<sup>(1, 53)</sup>.

Los receptores para IL-12 (IL-12R) e IL-23 (IL-23R) también son heterodímeros relacionados que comparten la subunidad IL-12R $\beta$ 1. IL-12R está constituido por IL-12R $\beta$ 1 e IL-12R $\beta$ 2; a su vez, IL-23R está conformado por IL-23R e IL-12R $\beta$ 1. Se han descrito SNP en los genes que codifican la subunidad p40 e IL-23R, que confieren susceptibilidad para el desarrollo de psoriasis, y en IL-23R, que confieren protección. La sustitución de arginina por glutamina en la posición 381 del gen de IL-23R posiblemente frene en la cascada de señalización intracelular de IL-23, evitando la respuesta inflamatoria mediada por células T<sub>h</sub>17<sup>(53, 54)</sup>.

#### 4.3.1.2 CITOCINAS T<sub>h</sub>17 EN PSORIASIS

Las células T<sub>h</sub>17 son productoras de IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 e IL-26. Promueven la inmunidad innata al inducir la producción de péptidos antimicrobianos,

defensinas, proteínas de fase aguda, quimiocinas e hiperplasia de queratinocitos y miofibroblastos<sup>(55)</sup>. También participan en la inducción de citocinas proinflamatorias, como el IFN- $\gamma$ , e inmunorreguladoras, como la IL-10. Por otro lado, las citocinas T<sub>h</sub>17 incrementan la expresión del receptor de quimiocinas CCR6, importante en el direccionamiento de las células T a la piel<sup>(53, 54, 56, 57)</sup>.

#### 4.3.1.3 IL-17

Se han identificado 6 isoformas de IL-17: IL-17A a F. En el perfil T<sub>h</sub>17, se incluyen IL-17A e IL-17F, que se expresan en la piel con psoriasis. La IL-17A frecuentemente es denominada IL-17; su producción ha definido el linaje T<sub>h</sub>17. Es sintetizada por células T de memoria y células NK. Su receptor (IL-17AR) se expresa en células epiteliales, linfocitos T, linfocitos B, fibroblastos, monocitos y estroma de la médula ósea<sup>(58)</sup>. En la **Tabla 5** se describen las acciones biológicas<sup>(59)</sup>. La IL-17F es una fuerte inductora de la quimiotaxis de neutrófilos, que induce la producción de IL-8 por los queratinocitos. Promueve la acumulación de los neutrófilos con la inhibición de su apoptosis<sup>(60)</sup>.

**Tabla 5.** Acciones biológicas de la IL-17

Induce respuestas proinflamatorias cuando aumenta la producción de:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimiocinas: CXCL1, CXCL8 y CXCL10</li> <li>• Citocinas: FNT-<math>\alpha</math>, IL-1, IL-6, GM-CSF, G-CSF</li> <li>• Péptidos antimicrobianos: mucinas, defensinas <math>\beta</math> y S100A7-9</li> <li>• Proteínas de remodelamiento tisular: amiloide sérico A, MMP1 y activador de ligando del FN-<math>\kappa</math>B</li> </ul>
Sinergismo con otras citocinas: FNT- $\alpha$ , IL-1 e IFN- $\alpha$
Promoción de granulopoyesis
Reclutamiento, movilización y activación de neutrófilos
Conexión de inmunidad innata y adaptativa
Respuesta a infecciones por bacterias grampositivas y gramnegativas
Protección contra infecciones por bacterias y hongos extracelulares
FN- $\kappa$ B: factor de necrosis kappa B; FNT- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IL: interleucina; IFN- $\alpha$ : interferón alfa; MMP: metaloproteína de la matriz.
La IL-17 tiene numerosas acciones biológicas, entre las que se destaca su papel en la defensa contra infecciones por bacterias y hongos, la granulopoyesis y la movilización de neutrófilos.

Fuente: reproducida con permiso de: Ramírez LC et al. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2015;23(1):61-8<sup>(59)</sup>.

#### 4.3.1.4 IL-21

La IL-21 se produce en altas cantidades en las células T vírgenes cuando son estimuladas en presencia de citocinas que dirigen la diferenciación a  $T_h17$ . A su vez, tiene efectos autocrinos que promueven la generación de nuevas células  $T_h17$ . La IL-21 e IL-6 inducen la expresión de IL-23R y el factor de transcripción específico de las células  $T_h17$ , ROR $\gamma$ C<sup>(47)</sup>.

#### 4.3.1.5 IL-22

La IL-22 es una citocina efectora importante: es la mayor inductora de proliferación de los queratinocitos<sup>(47, 56)</sup>.

Según lo reportado, llama la atención que las altas cantidades de IL-22 en piel y plasma se relacionan con la gravedad de la enfermedad; por otro lado, su medición en plasma podría servir para el diagnóstico de psoriasis. Otras acciones mediadas por IL-22 son el aumento de péptidos antimicrobianos y metaloproteína 1. El receptor de IL-22, IL-22R, es altamente expreso en queratinocitos y en órganos como el páncreas, el hígado, el riñón y el pulmón<sup>(47, 56)</sup>.

#### 4.3.1.6 FNT- $\alpha$

El FNT- $\alpha$  es un importante mediador de la cascada inflamatoria en psoriasis<sup>(45)</sup>. En cuanto a sus principales efectos, está el aumento de la adhesión y migración de células inflamatorias. Induce la proliferación de los queratinocitos por mecanismos que incluyen el aumento de la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y del factor de crecimiento epidérmico (EGF), y el incremento de la sensibilidad a la acción de la IL-22. Induce la producción de citocinas proinflamatorias, como la IL-1 y el IFN- $\gamma$ . La terapia biológica anti-FNT- $\alpha$  se emplea para el tratamiento de la psoriasis y la artropatía psoriásica, con excelentes resultados clínicos<sup>(3, 13, 37, 39, 46, 47, 61-67)</sup>.

Los medicamentos dirigidos a la inhibición de la subunidad p40 IL-12/IL-23 frenan la generación y el mantenimiento de las células  $T_h17$ . De esta forma controlan importantes mecanismos inmunopatogénicos de la psoriasis (**Tabla 6**)<sup>(68)</sup>.

**Tabla 6.** Citocinas  $T_h17$  en psoriasis

IL-17A
Reclutamiento de neutrófilos
Angiogénesis
Remodelación
Expresión de IL-6, CCL20 y moléculas de adhesión de queratinocitos
IL-17F
Producción de IL-8 por los queratinocitos
Quimiotaxis de neutrófilos
Inhibe la apoptosis
IL-21
Efecto autocrino: generación de nuevas $T_h17$
Induce la expresión de IL-23R y el factor de transcripción ROR $\gamma$ T
IL-22
Principal inductora de la proliferación de queratinocitos
Aumento de péptidos antimicrobianos y metaloproteínas
FNT- $\alpha$
Aumento de la adhesión y migración de las células inflamatorias
Induce la proliferación de queratinocitos por incremento de VEGF, EGF y sensibilidad a IL-22

EGF: factor de crecimiento epidérmico; FNT- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; IL: interleucina; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

### 4.3.1.7 OTRAS CITOCINAS: TWEAK

El inductor débil de apoptosis similar al factor de necrosis tumoral (TWEAK, por sus siglas en inglés) coordina las vías antiinflamatorias y las respuestas de las células progenitoras y contribuye a la reparación tisular y la angiogénesis. El papel del TWEAK ha sido descrito en lupus, artritis reumatoide y esclerosis múltiple. En psoriasis, se describió recientemente que las concentraciones séricas de TWEAK, IL-6, IL-23 y FNT- $\alpha$  son significativamente mayores en pacientes con psoriasis que en controles; sin embargo, no se relacionó con la gravedad o la duración de la enfermedad. Se propone que esta citocina pudiera tener un papel en la inmunopatogénesis de la psoriasis y su bloqueo tendría potencial terapéutico por sus acciones antiinflamatorias<sup>(69)</sup>.

### 4.3.2 Células T reguladoras ( $T_{reg}$ )

Las células T reguladoras ( $T_{reg}$ ) CD4+ se dividen en dos grandes subtipos: las *naturales* o *típicas*, cuyo fenotipo es CD4+CD25hiCD127-/lowFOXP3+, y las periféricas  $T_{reg}1$  y  $T_{reg}3$ , productoras de IL-10 y TGF- $\beta$ , respectivamente. Las  $T_{reg}$  controlan la autorreactividad por mecanismos mediados por contacto (moléculas de superficie) o por factores solubles (producción de citocinas). Son importantes en el control de la autorreactividad. En psoriasis, se han reportado deficiencias en la regulación inmune. Uno de los mecanismos es la inhibición de su función por modulación de la expresión del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT-3).

El STAT-3 es un factor de transcripción que contribuye a la diferenciación de las células  $T_h17$  e inhibe la diferenciación de  $T_{reg}$  silenciando la transcripción de FOXP3. Las células  $T_{reg}$  de sangre periférica de pacientes con psoriasis tienen menor actividad reguladora junto con fosforilación del STAT3, además adquieren funciones efectoras con la producción de IFN- $\gamma$ , FNT- $\alpha$  e IL-17. La inhibición del STAT-3 restaura la capacidad reguladora. Las citocinas abundantes en la piel psoriásica, como la IL-21, IL-23 e IL-6, inhiben la función de las  $T_{reg}$  e incrementan la fosforilación del STAT-3<sup>(70)</sup>.

### 4.3.3 Linfocitos B

Aún no es claro el papel que tienen los linfocitos B en la psoriasis. Los linfocitos B10 son una subpoblación que ejerce una función reguladora de la respuesta inmunológica mediante la producción de IL-10. Estos linfocitos

B10 inhiben la diferenciación de las células  $T_h1$  y  $T_h17$  y pudieran participar en la patogénesis de la psoriasis. En un estudio inicial, se reportó que la frecuencia de linfocitos B10 en sangre periférica de pacientes con psoriasis es menor que en controles sanos, mientras los precursores de estas células están aumentados, lo que sugiere una alteración en la diferenciación de células B10. La IL-10 sérica fue similar entre pacientes y controles y la frecuencia de células B10 no se correlacionó con el PASI. Se requieren estudios a futuro para comprender el papel de los linfocitos B en psoriasis<sup>(71)</sup>.

### 4.3.4 Células de la inmunidad innata

#### 4.3.4.1 NEUTRÓFILOS

Una de las células más abundantes en el infiltrado son los neutrófilos, que son reclutados en la epidermis y forman los microabscesos de Munro y las pústulas espongiformes de Kogoj, marcas histológicas de la enfermedad. Aunque el papel de los neutrófilos en la inmunopatogénesis de la psoriasis no se conoce completamente, se describe que los estados de agranulocitosis se acompañan de mejoría clínica y que los ésteres del ácido fumárico que modulan la respuesta de neutrófilos son útiles en esta enfermedad. Más recientemente se ha descrito que los neutrófilos son una fuente importante de IL-17 en la piel afectada<sup>(72)</sup>.

Uno de los mecanismos de los neutrófilos para ejercer su función de neutralización de patógenos extracelulares es la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET, por sus siglas en inglés), las cuales se forman con ADN, histonas y péptidos antimicrobianos, derivados de los gránulos y los núcleos de los neutrófilos. La estructura fibrosa también limita el daño al tejido donde se generan, por la disminución del radio de acción de las enzimas del neutrófilo. Una vez formadas las NET, se presenta un aumento de los péptidos antimicrobianos, entre ellos las catelicidina LL37 y defensinas  $\beta$ . Las NET son fuente de autoantígenos y están siendo relacionadas con enfermedades autoinmunes como la vasculitis, el lupus y la artritis reumatoide<sup>(73)</sup>.

La netosis es un tipo de muerte celular de los neutrófilos que difiere de la apoptosis y la necrosis, en la que no hay exposición de fosfatidilserina, activación de caspasas, ni fragmentación de ADN, y se relaciona con la formación de las NET<sup>(73)</sup>.

Los pacientes con psoriasis tienen mayor número de células netóticas circulantes que controles sanos y pacientes con eczema, y la cantidad de NET se relaciona con la gravedad de la enfermedad. En la mayoría de las biopsias de piel con psoriasis, también se aprecian NET. Llama la atención que estas NET inducen defensinas humanas  $\beta$  2 (HBD-2) en piel afectada, relacionada con disminución de las infecciones en piel. El incremento de catelicidina puede relacionarse con activación de otras células de la inmunidad innata, que incrementan la inflamación en psoriasis. El estudio del papel de los neutrófilos continúa en investigación<sup>(72)</sup>.

#### 4.3.4.2 CÉLULAS NK

Las células NK hacen parte del sistema inmune innato, su fenotipo es CD56+CD3- y se han descrito tres subtipos de acuerdo con la expresión de CD56: si es alta, CD56<sup>bright</sup>, o baja, CD56<sup>dim</sup>; y las productoras de IL-22, denominadas NK22. En la piel psoriásica se incrementa el número de células NK, que alcanza a ser hasta del 5 %-8 % del infiltrado inflamatorio. Muchas de estas son CD56<sup>bright</sup>, lo que representa que son menos citotóxicas y más eficientes en la secreción de citocinas. Inducen la activación de los queratinocitos, regulando positivamente las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MCH, por sus siglas en inglés) clase I y clase II e ICAM-1, e induciendo la secreción de quimiocinas CXCL10, CCL5 y CCL20, que promueven la quimiotaxis de células NK, generando un circuito de reclutamiento a la piel<sup>(21)</sup>.

En la quimiotaxis de NK, también interviene la quermerina, quimiocina producida en piel psoriásica. El receptor para esta, el CMKLR1, es expresado por las células NK CD56<sup>dim</sup>.

En psoriasis, el cambio en los receptores de las células NK y en los ligandos de estos receptores se ha descrito como antígenos de histocompatibilidad G (HLA-G), una molécula HLA clase I no clásica, que se expresa en lesiones de psoriasis, pero no en la piel sana. Además de las moléculas de superficie, se han descrito cambios en las moléculas de citotoxicidad: la perforina está expresada en altos niveles en sangre y en las lesiones de pacientes con psoriasis, en comparación con piel no afectada o de individuos sanos. En la piel afectada, también se ha descrito un incremento de granzima B, una proteasa liberada desde los gránulos de las células NK<sup>(21)</sup>.

Muchas de las citocinas importantes en la psoriasis tienen vínculos con la biología de las células NK. La

IL-12 es clave en la proliferación y activación de células NK y los linfocitos T. Dispara la producción de citocinas proinflamatorias, como el FNT- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , y promueve el desarrollo de células T efectoras tipo T<sub>h</sub>1. La IL-23 estimula la secreción de IL-22 por células NK<sup>(21)</sup>.

La IL-15 es importante para el desarrollo, supervivencia y activación de células NK. También ayuda a sostener la respuesta inflamatoria, promover la angiogénesis y suprimir la apoptosis. Es capaz de inhibir la apoptosis de queratinocitos. La IL-15 y sus receptores están altamente expresados en las lesiones psoriásicas<sup>(21)</sup>.

La IL-22 es producida por células T<sub>h</sub>1, T<sub>h</sub>17 y NK22. Esta citocina desempeña un papel protector en mucosas, promueve la inflamación e incrementa la hiperplasia epidérmica. El IL-22R es expresado en los queratinocitos y dispara la producción de varias proteínas antimicrobianas, como la HBD-2. Los pacientes presentan mayores concentraciones séricas de IL-22 relacionadas con la gravedad de la enfermedad<sup>(21)</sup>.

El IFN- $\gamma$  es secretado por células NK y T y estimula la liberación de numerosas citocinas proinflamatorias por otras células. Participa en la activación, el crecimiento y la diferenciación de linfocitos y estimula las actividades citotóxicas de las células NK, los linfocitos citotóxicos y los macrófagos<sup>(21)</sup>.

#### 4.3.4.3 OTRAS CÉLULAS DE LA INMUNIDAD INNATA

El papel del sistema inmune innato en la psoriasis es cada vez más importante. Los neutrófilos se encuentran en la capa córnea de la piel psoriásica. Debido a que estas células son efímeras (vida media aproximada de 3 días), se sugiere que su presencia sostenida se debe a un reclutamiento continuo<sup>(21)</sup>.

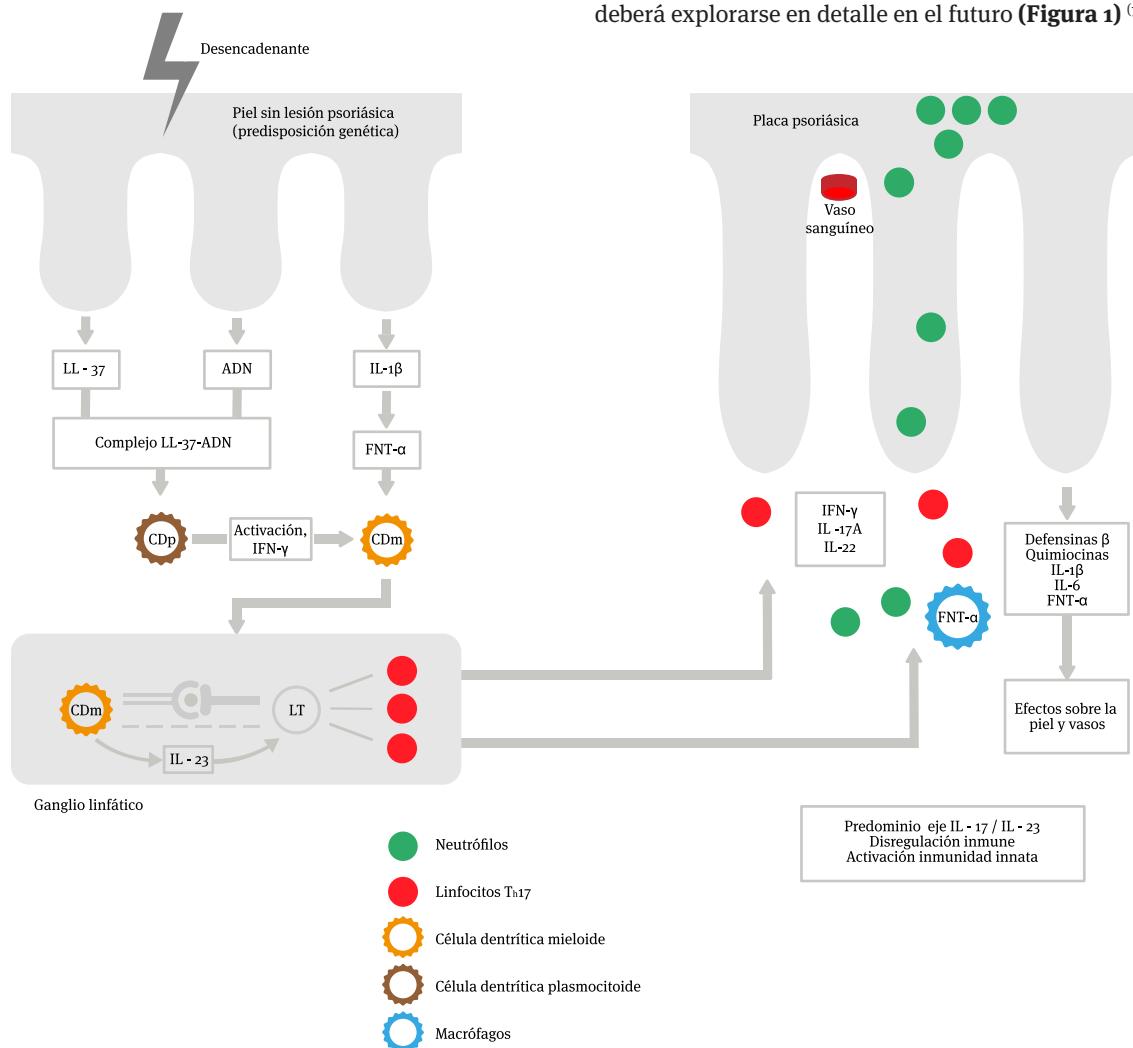
Las CD aumentan en lesiones psoriásicas y contribuyen a la activación de las células T. Pueden encontrarse CD plasmocitoides (CDp) que no están en la piel normal. Estas células son potentes productores de IFN- $\alpha$ , una citocina clave para desencadenar el desarrollo de la lesión. Por su parte, las CD mieloides tienen la capacidad de secretar FNT- $\alpha$  y iNOS y han sido también observadas en la piel psoriásica<sup>(21)</sup>.

Las células T natural killer (NKT) son un subtipo de linfocitos que coexpresan el receptor de células T y moléculas de las células NK (CD56, CD16, CD161 y CD94). Son activadas después del reconocimiento de los antígenos glucolipídicos presentados en el contexto de la

molécula CD1d, una molécula tipo MCH clase I. Llama la atención que los queratinocitos expresan CD1d y su expresión está aumentada en la piel psoriásica. Se ha demostrado que las células NKT cultivadas con queratinocitos se activan para producir grandes cantidades de IFN- $\gamma$ . Si bien se requieren estudios adicionales para aclarar los posibles cambios en las poblaciones

de la NKT en la psoriasis, hay evidencia de su mayor expresión en las lesiones psoriásicas <sup>(21)</sup>.

Recientemente se describió una nueva vía inmunológica en la que los melanocitos, luego de la expresión de autoantígenos en el contexto del HLA C\*06:02, activan a los linfocitos T CD8+. Esta es una vía promisoria que deberá explorarse en detalle en el futuro (**Figura 1**) <sup>(74)</sup>.



**Figura 1.** Inmunopatogénesis de la psoriasis. El estrés, las infecciones y el tabaquismo disparan la enfermedad en individuos genéticamente predispuestos. En la fase inicial de sensibilización, los péptidos antimicrobianos LL-37 activan a las células dendríticas plasmocitoideas. Estas, a su vez, liberan IFN- $\alpha$  y activan a las células dendríticas mieloides, que migran al ganglio linfático y activan a los linfocitos T, para generar células de memoria. Luego de una fase silenciosa y ante factores desencadenantes, se activan nuevamente las células T y los linfocitos T<sub>h</sub>1 y T<sub>h</sub>17 se polarizan. En la cascada inflamatoria, numerosas citocinas y quimiocinas se producen en la piel; estas median el reclutamiento de células inflamatorias, entre ellas los neutrófilos, las células NK y las células NKT. Las células T<sub>h</sub>22 participan en la angiogénesis e hiperplasia epidérmica. Otros eventos son la activación de los fibroblastos y del endotelio vascular, este último con inflamación e incremento de moléculas de adhesión. A esto se suman las deficiencias en la regulación de la respuesta inmunológica, que contribuyen al mantenimiento de la inflamación. El evento final es la activación de una respuesta reparativa de los queratinocitos, que lleva a la hiperplasia epidérmica y al rápido recambio celular, característicos de la enfermedad.

## 4.4 ASPECTOS DE LA INMUNOPATOGÉNESIS DE LA ARTROPATÍA Y ENTESOPATÍA PSORIÁSICA

La artritis psoriásica (AP) parece ser disparada por una red de citocinas proinflamatorias que responden al microbioma y al estrés mecánico sobre la articulación. La inmunopatogénesis está relacionada con las vías de IL-23, IL-17 y FNT- $\alpha$  y lleva, finalmente, a reabsorción y a neoformación de hueso. Incluye fenómenos específicos como la dactilitis, la entesitis y la psoriasis ungular<sup>(29)</sup>.

En la AP se describe una herencia poligénica. En los alelos identificados asociados con AP están HLA-B\*08, B\*27 y B\*38. El HLA-B\*27 se correlaciona con artropatía axial<sup>(29)</sup>.

Los datos actuales apuntan a la inmunidad innata estimulada por la microbioma, tanto cutánea como intestinal: estimula a los linfocitos T<sub>h1</sub> y T<sub>h17</sub> para generar inflamación articular y entesitis<sup>(29)</sup>.

Hay un aumento de células productoras de IL-17 en tejidos, tanto en artritis reumatoide como en AP, y en el líquido sinovial se describen linfocitos T CD4+ y CD8+ productores de IL-17<sup>(29)</sup>.

La entesitis es un hallazgo clave en AP y en espondiloartritis. El órgano de la entesis comprende tejidos como el cartílago perióstico o fibrocartílago adyacente a la cavidad sinovial. En condiciones normales, la entesis no tiene células ni vasculatura. La entesis y el tejido sinovial funcionan como una unidad anatómica (complejo sinovio-entesis). Por estrés mecánico o daño de la entesis, se comienzan a producir citocinas y factores de crecimiento por las células de la sinovia, que incluyen monocitos y linfocitos. En psoriasis, se cree que la inflamación inicia en la entesis, a diferencia de la artritis reumatoide, en donde comienza en la sinovia. Esto aún es controversial<sup>(29)</sup>.

En comparación con la artritis reumatoide, el tejido sinovial en la AP muestra un incremento de los capilares tortuosos, menos linfocitos T y más neutrófilos<sup>(29)</sup>.

## 4.5 ALTERACIONES EN LA REABSORCIÓN ÓSEA

En AP, se aprecian diferentes tipos de alteración en el hueso, artritis mutilante, grandes erosiones excén-

tricas en la afectación espinal, fusión ósea en dedos y entesofitos. A diferencia de la artritis reumatoide, donde hay erosiones con deficiente reparación ósea, en AP se presenta una extensa reabsorción y formación abundante de hueso, lo que puede ocurrir simultáneamente y de forma asimétrica. La vía de la IL-23/T<sub>h17</sub> estimula la actividad de los osteoclastos, lo que explica los fenómenos resortivos.

Aún no se comprende del todo la neoformación de hueso, pero se piensa que puede haber compromiso de la vía canónica de Wnt/b-catenina, de la proteína morfogenética ósea (PMO) y de la vía de Hedgehog. Al parecer, la prostaglandina E contribuye también a la formación de hueso nuevo en AP<sup>(29)</sup>.

Dado que los agentes enfocados en el bloqueo de la vía IL-23/T<sub>h17</sub> son más eficaces para mejorar la psoriasis en piel que en articulaciones, se sugiere que en la AP intervienen otros factores todavía no identificados<sup>(29)</sup>.

## 4.6 ANGIOGENESIS Y ESTRÉS OXIDATIVO. MECANISMOS COMUNES DE PSORIASIS Y ARTERIOESCLEROSIS

### 4.6.1 Factores proangiogénicos que promueven el fenotipo psoriásico

Un evento desencadenante, como la hipoxia, la lesión epidémica o la presencia de fosfolípidos oxidados, estimula a los queratinocitos de la capa basal para producir VEGF, que se une a su receptor en los queratinocitos e induce la hiperproliferación y mayor producción de VEGF. El VEGF también estimula a los vasos de la dermis y la inducción de nuevos vasos de paredes más delgadas, con mayor permeabilidad y mayor expresión de moléculas de adhesión; todo esto facilita la infiltración de células inflamatorias a la piel. Los queratinocitos suprabasales producen IL-8, que estimula la producción de VEGF. La IL-8 también estimula la quimiotaxis de neutrófilos y linfocitos. La hiperplasia de queratinocitos, el infiltrado inflamatorio, los vasos de paredes delgadas y la formación de capilares permeables son cambios asociados con el fenotipo de psoriasis.

## 4.6.2 Estrés oxidativo

La psoriasis y la arterioesclerosis también tienen en común fuentes de la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO), que están implicadas en la activación de diferentes vías de señalización comunes a ambas patologías.

Las ERO contribuyen a la peroxidación de los lípidos, la liberación de citocinas inflamatorias y al daño del ADN. Las ERO incluyen: oxígeno molecular, peróxido de hidrógeno, anión superóxido, radical hidroxilo, ácido hipocloroso y otros radicales libres del oxígeno con un electrón no pareado. Las ERO son de origen endógeno y exógeno. En las vías endógenas están la cadena trasportadora de electrones y enzimas como la ciclooxygenasa (COX), la lipooxygenasa, la NADPH-oxidasa y la mieloperoxidasa. Las fuentes exógenas incluyen radiación UV, metales pesados e isquemia. El aumento en la producción de ERO o la deficiente remoción inducen el daño celular. En la piel, los principales sistemas antioxidantes son la superóxido-dismutasa (SOD), la glutatión-peroxidasa, la glutatión-reductasa, la catalasa, el sistema tiorredoxina-tiorredoxina reduc-tasa y las metaloproteínasas. Un grupo no enzimático de antioxidantes son el tocoferol  $\alpha$  (vitamina E), la vitamina C, el glutatión reducido y el ácido úrico.

En psoriasis, las ERO pueden actuar como segundos mensajeros en la señalización intracelular de las vías de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), JAK-STAT y FN- $\kappa$ B. Estas vías se relacionan con la producción de citocinas proinflamatorias y el aumento en la adhesión de leucocitos a los endotelios, con posterior infiltración de la piel<sup>(75)</sup>.

## 4.6.3 Biomarcadores en psoriasis

En la última década, se han buscado biomarcadores de alta sensibilidad para contribuir a un diagnóstico más específico de los tipos de psoriasis, de pronóstico y de respuesta a las terapias dirigidas, así como para identificar el riesgo de las comorbilidades de cada paciente.

Los avances en el campo de la genómica, la transcripció-mica, la proteómica, la epigenética y la metoabó-lómica han permitido identificar diferentes tipos de biomarcadores. Nuevos estudios con grandes cohortes y diferentes poblaciones permitirán definir su real apli-cación. En la **Tabla 7** se presentan algunos de los bio-marcadores<sup>(76)</sup>.

## 4.7 CONSIDERACIONES FINALES

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica multisistémica. En la piel, se caracteriza por la prolifera-ción epidérmica, la angiogénesis y la inflamación. En su inmunopatogénesis hay una estrecha interac-ción entre la inmunidad innata y adaptativa, siendo la amplificación de la vía IL-23/T<sub>h</sub>17 y la sobreexpresión del FNT- $\alpha$  los eventos centrales que se comprenden a la fecha.

No se ha encontrado un antígeno específico universal para todos los pacientes, pero se propone que las per-sonas con susceptibilidad genética generan un proceso autoinflamatorio iniciado por trauma mecánico arti-cular o cutáneo, asociado con disbiosis, que son inter-pretados por el sistema inmune innato como una señal de peligro. La amplificación de las vías inmunológicas también explica otros fenómenos inflamatorios, como son la uveítis, la artritis, la entesitis y la dactilitis, y la relación con síndrome metabólico. Las terapias contra el FNT- $\alpha$ , la IL-23 y la IL-17 son altamente eficaces, lo que confirma la importancia de estos mediadores.

La comprensión de nuevos mecanismos y vías inmu-nológicas puede dar lugar a la identificación de nuevos blancos terapéuticos y, posiblemente, al diseño de estrategias que permitan el control temprano de la psoriasis, aún en etapas subclínicas. Las fronteras de investigación en psoriasis están abiertas y en el futuro podría llegar a ser posible la prevención de las mani-festaciones clínicas de la enfermedad en individuos suscep-tibles.

**Tabla 7.** Biomarcadores en psoriasis

Biomarcadores en psoriasis	
<b>Genómicos</b>	
Relacionados con inmunopatogénesis y susceptibilidad a la psoriasis	
HLA-Cw6, relacionado con psoriasis tipo I y psoriasis en gotas	
IL-23R, IL-12B	
STAT-3, relacionado con regulación de linfocitos T	
CARD14 y CamR1, relacionado con la señalización de FN-κB	
Defensinas β	
<b>Epigenéticos</b>	
miARN-223 y miARN-143 diferencian sujetos sanos y psoriasis. Relación con la gravedad de la psoriasis. Disminuyen con el metotrexato	
miARN-1266, relación con PASI	
<b>Transcriptómicos</b>	
Relacionados con diferenciación epidérmica, riesgo metabólico y cardiovascular	
Relacionados con el metabolismo de los lípidos (PPAR-α, receptor de estrógenos [ESR2] y elemento regulador de unión al esterol [SREBF])	
Diferenciación epidérmica (S100A12, CXCL1) DEFB4, P13, SERPIN B4 y varias proteínas S100	
Riesgo cardiovascular (renina)	
Relacionados con la vía de IL-17 (CCL20 y CXCL8)	
Relacionados con la vía de FNT (CXCL9, AKR1B10)	
<b>Proteómicos</b>	
Queratina 14, 16 y 17	
Antígenos de carcinoma escamocelular (SSCA)	
S100A8, S100A9, G3BP y profilina 1 (validados)	
Seguimiento de fibrosis hepática por metotrexato (kaptoglobina, N-caderina, serotransferrina, cadena pesada de α-tripsina inhH4)	
<b>Metabolómicos</b>	
Taurina y colina aumentados	
Mioinositol y glucosa disminuidos	
Tres vías principales alteradas (se normalizan luego del tratamiento con etanercept):	
· Prolina y arginina	
· Glicina, treonina y serina	
· Aspartato, alanina y glutamato	

## REFERENCIAS

- Giraldo Sierra C, Velásquez Lopera MM. Psoriasis: revisión del tema con énfasis en la inmunopatogénesis . Iatreia. 2009;22(3):272-83.
- González C, Castro L, Londoño A, Vargas A, Velásquez M. Psoriasis: aspectos epidemiológicos, inmunológicos, clínicos y terapéuticos. En: Olmos E (editor). Texto de dermatología. 2.<sup>a</sup> edición. Bogotá Hospital San José; 2013. p. 655-73.
- Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature. 2007;445(7130):866-73.
- Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. Br J Dermatol. 2004;151(1):3-15.
- Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol. 2001;26(4):314-20.
- Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol. 1985;13(3):450-6.
- Akiyama M. CARD14 alterations and psoriasis: are psoriasis and related disorders genetic autoinflam-

- matory diseases? *Br J Dermatol.* 2016;174(2):262. doi: 10.1111/bjdg.14258.
8. Miller IM, Skaaby T, Ellervik C, Jemec GBE. Quantifying cardiovascular disease risk factors in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2013;169(6):1180-7. doi: 10.1111/bjd.12490.
  9. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GB. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6):1014-24. doi: 10.1016/j.jaad.2013.06.053.
  10. Londoño Á, González C, Castro L, Puig L. Psoriasis y su relación con el síndrome metabólico. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2013;20(4):228-36. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0121812313701373>.
  11. Stelzner K, Herbert D, Popkova Y, Lorz A, Schiller J, Gericke M, et al. Free fatty acids sensitize dendritic cells to amplify TH1/TH17-immune responses. *Eur J Immunol.* 2016;46(8):2043-53. doi: 10.1002/eji.201546263.
  12. Smith CH, Barker JN. Psoriasis and its management. *BMJ.* 2006;333(7564):380-4.
  13. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest.* 2004;113(12):1664-75.
  14. Torre J. Artritis psoriática. En: Rodríguez A. Reumatología latinoamericana. Buenos Aires: Editorial Buenos Aires; 2000. p. 356-78.
  15. Höhler T, Marker-Hermann E. Psoriatic arthritis: clinical aspects, genetics, and the role of T cells. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13(4):273-9.
  16. Gladman DD, Farewell VT, Kopciuk KA, Cook RJ. HLA markers and progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1998;25(4):730-3.
  17. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii30-6.
  18. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(9):699-711.
  19. Talamonti M, Galluzzo M, Chimenti S, Costanzo A. HLA-C\*06 and response to ustekinumab in Caucasian patients with psoriasis: Outcome and long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):374-5. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.055.
  20. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica; Grupo Colombiano de Psoriasis y Artritis Psoriásica. Guías basadas en la evidencia para el manejo de la psoriasis en Colombia. González Ardila C, Londoño García A, Castro Gómez L (editores). Bogotá: AsoColDerma; 2012.
  21. Dunphy S, Gardiner CM. NK cells and psoriasis. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:248317. doi: 10.1155/2011/248317.
  22. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, Tejasvi T, Das S, Kang HM, et al. Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *Am J Hum Genet.* 2015;97(6):816-36. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.10.019.
  23. Quaranta M, Burden AD, Griffiths CE, Worthington J, Barker JN, Trembath RC, et al. Differential contribution of CDKAL1 variants to psoriasis, Crohn's disease and type II diabetes. *Genes Immun.* 2009;10(7):654-8. doi: 10.1038/gene.2009.51.
  24. Coto-Segura P, Batalla A, González-Fernández D, Gómez J, Santos-Juanes J, Queiro R, et al. CDKAL1 gene variants affect the anti-TNF response among Psoriasis patients. *Int Immunopharmacol.* 2015;29(2):947-9. doi: 10.1016/j.intimp.2015.11.008.
  25. Gervin K, Vigeland MD, Mattingsdal M, Hammerø M, Nygård H, Olsen AO, et al. DNA methylation and gene expression changes in monozygotic twins discordant for psoriasis: identification of epigenetically dysregulated genes. *PLoS Genet.* 2012;8(1):e1002454. doi: 10.1371/journal.pgen.1002454.
  26. Ruiz Cañas V, Velásquez Lopera M, Barrera Robledo LF. Aspectos inmunogenéticos de la psoriasis con énfasis en micro-ARN. Inmunología. 2014;33(4):137-46. doi: 10.1016/j.inmuno.2014.07.002.
  27. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1(3):159-65.
  28. Milavec-Puretić V, Mance M, Ceović R, Lipozenčić J. Drug induced psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2011;19(1):39-42.
  29. Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(4):643-63. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.006.
  30. Zá kostelská Z, Málková J, Klimešová K, Rossmann P, Hornová M, Novosádová I, et al. Intestinal Microbiota Promotes Psoriasis-Like Skin Inflammation by Enhancing Th17 Response. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159539. doi: 10.1371/journal.pone.0159539.
  31. Nestle FO, Nickoloff BJ. Role of dendritic cells in benign and malignant lymphocytic infiltrates of the skin. *Dermatol Clin.* 1994;12(2):271-82.
  32. Menssen A, Trommler P, Vollmer S, Schendel D, Albert E, Gürbler L, et al. Evidence for an antigen-specific cellular immune response in skin lesions

- of patients with psoriasis vulgaris. *J Immunol.* 1995;155(8):4078-83.
33. Robert C, Kupper TS. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *N Engl J Med.* 1999;341(24):1817-28.
  34. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis. *In situ* immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res.* 1983;275(3):181-9.
  35. Veale DJ, Ritchlin C, FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii26-9.
  36. Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol.* 2007;16(10):779-98.
  37. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(3 Suppl 2):S67-80.
  38. Hueber AJ, McInnes IB. Immune regulation in psoriasis and psoriatic arthritis--recent developments. *Immunol Lett.* 2007;114(2):59-65.
  39. Kang SS, Kauls LS, Gaspari AA. Toll-like receptors: applications to dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(6):951-6.
  40. Annunziato F, Cosmi L, Santarasci V, Maggi L, Liotta F, Mazzinghi B, et al. Phenotypic and functional features of human  $T_h17$  cells. *J Exp Med.* 2007;204(8):1849-61.
  41. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol.* 2005;6(11):1123-32.
  42. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang Y-H, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol.* 2005;6(11):1133-41.
  43. Chen Z, O'Shea JJ. Regulation of IL-17 production in human lymphocytes. *Cytokine.* 2008;41(2):71-8.
  44. Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of  $T_h17$  T cells. *Curr Opin Immunol.* 2007;19(3):281-6.
  45. Shen F, Gaffen SL. Structure-function relationships in the IL-17 receptor: implications for signal transduction and therapy. *Cytokine.* 2008;41(2):92-104. doi: 10.1016/j.cyto.2007.11.013.
  46. Ortega C, Fernandez-A S, Carrillo JM, Romero P, Molina IJ, Moreno JC, et al. IL-17-producing CD8+ T lymphocytes from psoriasis skin plaques are cytotoxic effector cells that secrete  $T_h17$ -related cytokines. *J Leukoc Biol.* 2009;86(2):435-43. doi: 10.1189/JLB.010946.
  47. Zaba LC, Cardinale I, Gildea P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced  $T_h17$  responses. *J Exp Med.* 2007;204(13):3183-94.
  48. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and  $T_h17$  cytokines. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9(6):461-7.
  49. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/ $T_h17$  axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(6):1339-50. doi: 10.138/jid.2009.59.
  50. Homey B, Dieu-Nosjean MC, Wiesenborn A, Massacrier C, Pin JJ, Oldham E, et al. Up-regulation of macrophage inflammatory protein-3 alpha/CCL20 and CC chemokine receptor 6 in psoriasis. *J Immunol.* 2000;164(12):6621-32.
  51. Azizi G, Yazdani R, Mirshafiey A.  $T_h22$  cells in autoimmunity: a review of current knowledge. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015;47(4):108-17.
  52. Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L, Nylén S, Talme T, Ståhlé M, et al. Epidermal  $T_h22$  and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J Immunol.* 2014;192(7):3111-20. doi: 10.4049/jimmunol.1302313.
  53. Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2008;128(5):1064-7. doi: 10.138/jid.2008.85.
  54. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev.* 2008;223:87-113. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00628.x.
  55. Boniface K, Bernard FX, Garcia M, Gurney AL, Lecron JC, Morel F. IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes. *J Immunol.* 2005;174(6):3695-702.
  56. Wolk K, Witte E, Wallace E, Döcke WD, Kunz S, Asadullah K, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol.* 2006;36(5):1309-23.
  57. Afzali B, Lombardi G, Lechner RI, Lord GM. The role of T helper 17 ( $T_h17$ ) and regulatory T cells ( $T_{reg}$ ) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol.* 2007;148(1):32-46.
  58. Nogales KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Cardinale I, et al.  $T_h17$  cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-res-

- ponse pathways. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):1092-102. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08769.x.
59. Ramírez LC, Velásquez MM. Aspectos de la IL-17 en la inmunopatogénesis de la psoriasis: un nuevo blanco terapéutico. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015;23(1):61-8.
60. Watanabe H, Kawaguchi M, Fujishima S, Ogura M, Matsukura S, Takeuchi H, et al. Functional characterization of IL-17F as a selective neutrophil attractant in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(3):650-6. doi: 10.1038/jid.2008.294.
61. Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, Gladman D, Gordon KB, Hsu S, 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(1):94-105.
62. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(6):1031-42. doi: 10.1016/j.jaad.2008.01.006.
63. Menter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):106-15.
64. Philipp S, Wolk K, Kreutzer S, Wallace E, Ludwig N, Roewert J, et al. The evaluation of psoriasis therapy with biologics leads to a revision of the current view of the pathogenesis of this disorder. *Expert Opin Ther Targets.* 2006;10(6):817-31.
65. Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(6):1059-68.
66. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370(9583):263-71.
67. Baker BS, Ovigne JM, Powles AV, Corcoran S, Fry L. Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003;148(4):670-9.
68. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med.* 2007;356(6):580-92. doi: 10.1056/NEJMoa062382.
69. Bilgiç Ö, Sivrikaya A, Toker A, Unlu A, Altinyazar C. Serum levels of TWEAK in patients with psoriasis vulgaris. *Cytokine.* 2016;77:10-3. doi: 10.1016/j.cyto.2015.10.004.
70. Yang L, Li B, Dang E, Jin L, Fan X, Wang G. Impaired function of regulatory T cells in patients with psoriasis is mediated by phosphorylation of STAT3. *J Dermatol Sci.* 2016;81(2):85-92. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.11.007.
71. Hayashi M, Yanaba K, Umezawa Y, Yoshihara Y, Kikuchi S, Ishiiji Y, et al. IL-10-producing regulatory B cells are decreased in patients with psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2016;81(2):93-100. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.11.003.
72. Hu SC, Yu HS, Yen FL, Lin CL, Chen GS, Lan CC. Neutrophil extracellular trap formation is increased in psoriasis and induces human beta-defensin-2 production in epidermal keratinocytes. *Sci Rep.* 2016;6:31119. doi: 10.1038/srep31119.
73. Yam-Puc J, García-Marín L, Sánchez-Torres L. Trampas extracelulares de neutrófilos (NET), consecuencia de un suicidio celular. *Gac Med Mex.* 2012;148:68-75.
74. Arakawa A, Siewert K, Stöhr J, Besgen P, Kim SM, Rühl G, et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med.* 2015;212(13):2203-12. doi: 10.1084/jem.20151093.
75. Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, Fuller EN, Rutledge JC. Angiogenesis and oxidative stress: common mechanisms linking psoriasis with atherosclerosis. *J Dermatol Sci.* 2011;63(1):1-9. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011;04.007.
76. Jiang S, Hinchliffe TE, Wu T. Biomarkers of An Autoimmune Skin Disease--Psoriasis. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2015;13(4):224-33. doi: 10.1016/j.gpb.2015.04.002.

## 5 Características de la atención

### 5.1 INTRODUCCIÓN

El abordaje inicial del paciente con psoriasis se convierte en pieza fundamental para su adecuado diagnóstico, evolución y pronóstico. La complejidad y variación de esta enfermedad son un reto para el dermatólogo o el profesional del área de la salud que esté inmerso en su atención, dado que no solamente se deben tener presentes aspectos fundamentales, como la definición de la forma clínica de la enfermedad, la presencia y orientación de las comorbilidades, la afección psicológica o en calidad de vida del paciente, sino también la identificación y aproximación a las necesidades propias de cada individuo. Todo el equipo médico que enfrenta un paciente con psoriasis debe construir un efectivo abordaje interdisciplinario, que busque generar una relación médico-paciente basada en la confianza, el otorgamiento completo de información clara y comprensible, que permita fomentar el autocuidado y la participación activa y real del individuo en busca de su bienestar.

En Colombia, según la encuesta de pacientes con psoriasis de 2014, organizada por la Fundapso, que hace parte de la ALAPSO, el 23 % de los pacientes refiere no haber recibido orientación por parte de su médico sobre cómo tratar su enfermedad, el 30 % refiere haber dejado de frequentar lugares a causa de su enfermedad, el 20 % asegura haber sufrido discriminación en el trabajo o en la escuela, y el 68% de los pacientes se ha sentido deprimido a causa de su enfermedad<sup>(1)</sup>.

Lo anterior enmarca la importancia de otorgar una atención basada en el paciente. Durante los últimos años, el estudio de la psoriasis ha permitido contar hoy día con herramientas estandarizadas en la práctica clínica, a través de las que este objetivo se ha traducido en un abordaje clínico íntegro y eficaz. El PASI y el DLQI se han consolidado como las medidas clínicas más usadas en la actualidad, con las que es posible obtener información de suma importancia para el diagnóstico, cuantificando y cualificando la gravedad y definiendo el impacto de la enfermedad en el paciente, y contribuir en la adecuada toma de decisiones en la intervención terapéutica definiendo metas y evaluación de respuestas al tratamiento<sup>(2)</sup>.

A lo largo de este capítulo, se revisarán las características fundamentales de dicho abordaje usando estas herramientas, con el fin de buscar que el equipo profesional de la salud e incluso el paciente comprendan, en términos más claros y cuantificables, el desarrollo de su enfermedad y su evolución, para fortalecer el adecuado diagnóstico y enfoque terapéutico, la adherencia a los tratamientos y el mejoramiento del estado de salud del individuo.

### 5.2 EVALUACIÓN CLÍNICA

Todo paciente con diagnóstico de psoriasis debe ser remitido para su confirmación diagnóstica, estudio, evaluación y plan de tratamiento a la especialidad de Dermatología.

El paciente y su familia deben recibir toda la información y el apoyo necesarios para suplir las necesidades individuales de cada caso, principalmente en cuanto a su diagnóstico y opciones de tratamiento, factores de riesgo, hábitos saludables y administración segura de sus medicamentos.

En todo paciente con psoriasis se deberán tener en cuenta los aspectos descritos a continuación.

#### 5.2.1 Establecer la gravedad de la enfermedad

El PASI fue descrito por primera vez por Fredriksson y Pettersson en 1978<sup>(3)</sup>. Es la herramienta clínimétrica más ampliamente usada para la aproximación del diagnóstico de la gravedad del paciente, especialmente desde cuando la FDA contempló el PASI 75 como un parámetro de evaluación de eficacia para los ensayos clínicos con agentes biológicos. Hoy día, el PASI 90 y el PASI 100 se han proyectado como nuevos objetivos terapéuticos, de acuerdo con la búsqueda y el desarrollo permanente de terapias más efectivas. El PASI tiene una serie de ventajas que lo han convertido en la escala más usada; entre ellas se encuentra la correlación adecuada con otras medidas clínimétricas,

su validación en múltiples estudios y la buena correlación entre observadores. Sin embargo, también presenta varias desventajas, como el hecho de ser una medida compleja, baja en sensibilidad y con poca correlación con los síntomas y la calidad de vida del paciente<sup>(4-6)</sup>.

El PASI hace una valoración del paciente en cuatro áreas físicas y genera el índice según una fórmula matemática previamente definida. Las áreas evaluadas son: cabeza (esta incluye cuello), extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores (estas últimas incluyen glúteos y genitales); en cada una de estas se evalúan las lesiones de los pacientes de psoriasis según cuatro aspectos básicos: *grado de eritema, descamación e infiltración*, que son los tres primeros, se cualifican de 0 a 4, donde 1 es el más leve y 4 el más acentuado. La *extensión*, que es el cuarto, le asigna un factor según el porcentaje de área comprometida de superficie corporal en cada una de las cuatro áreas evaluadas, así:

- 1 (< 10 %)
- 2 (10 % a 29 %)
- 3 (30 % a 49 %)
- 4 (50 % a 69 %)
- 5 (70 % a 89 %)
- 6 (90 % a 100 %).

La fórmula matemática se calcula de la siguiente manera: en cada área se suman los valores adjudicados en eritema, descamación e induración, y se multiplican por el valor obtenido de la extensión. Este resultado se multiplica, a su vez, por el factor de multiplicación definido por área; es decir, para la cabeza, de 0,1; para las extremidades superiores, de 0,2; para el tronco, de 0,3; y para las extremidades inferiores, de 0,4 (**Anexos 1 y 2**)<sup>(4, 5)</sup>.

Dadas las características evaluadas en el PASI, es aplicable solo en psoriasis en placas. Para otras variantes de la enfermedad, como la psoriasis pustulosa, invertida y la eritrodérmica, no está validado.

## 5.2.2 Determinar el impacto de la enfermedad en el bienestar biopsicosocial

El DLQI busca cuantificar el impacto de la psoriasis en la calidad de vida de los pacientes y hace parte de los diferentes cuestionarios que tratan de evaluar objetivamente el compromiso que presenta el individuo en este aspecto. Este tipo de escalas ha sido criticado porque evalúa el impacto en la calidad de vida del individuo en un fragmento de tiempo establecido, pero no el impacto acumulativo en la funcionalidad y calidad de vida desde el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, la escala más útil, fácil y utilizada a nivel mundial es el DLQI, que es la medición propuesta por los autores de esta GPC.

El DLQI es un cuestionario que consiste en diez preguntas que evalúan el impacto que tuvo la enfermedad en la semana previa a su aplicación, mediante evaluaciones que incluyen la esfera personal, social y laboral del individuo. Su calificación está definida entre 0 y 30 (**Anexos 3 y 4**). Algunas de sus ventajas son: facilidad de administración, buena validez y confiabilidad<sup>(7)</sup>.

El DLQI debe ser parte de la valoración integral de todo paciente con psoriasis y puede ser administrado por cualquier persona del equipo multidisciplinario, incluidos el dermatólogo, el psiquiatra o el psicólogo. Existe una versión para niños denominada *CDLQI*.

## 5.2.3 Evaluar el compromiso ungular

El compromiso ungular (o ungueal) hace parte del contexto que se debe evaluar de rutina en los pacientes con psoriasis, no solamente en la búsqueda de abordar y mejorar dicha patología, sino también por su importante asociación con la presencia de artritis psoriásica. Por tal razón, el NAPSI se constituye como una herramienta importante para el diagnóstico y el seguimiento de este tipo de patología en las consultas clínicas especializadas de referencia de pacientes de psoriasis, o en las consultas de rutina que el desarrollo del ejercicio clínico lo permita realizar.

El NAPSI se utiliza para evaluar el compromiso del lecho y la matriz ungular por el área de compromiso de la lámina ungular.

La uña se divide en cuatro cuadrantes y a cada uno se le asigna una puntuación de 0 a 4, según el compromiso en el lecho o en la matriz. Para realizar el NAPSI, se deben seguir estos pasos:

1. Matriz: se observa si hay presencia de punteado, leuconiquia, puntos rojos en la lúnula y coiloniquia:

0: no hay

- 1: sí están presentes en un cuadrante de las uñas
- 2: sí están presentes en dos cuadrantes de las uñas
- 3: sí están presentes en tres cuadrantes de las uñas
- 4: sí están presentes en cuatro cuadrantes de las uñas

2. Lecho ungular: se observa si hay la presencia o no de onicólisis, hemorragias en astilla, hiperqueratosis subungular y mancha en gota de aceite:

0: no hay

- 1: sí están presentes en un cuadrante de las uñas
- 2: sí están presentes en dos cuadrantes de las uñas
- 3: sí están presentes en tres cuadrantes de las uñas
- 4: sí están presentes en cuatro cuadrantes de las uñas

Cada uña obtiene un puntaje en matriz y otro en lecho, por lo que el puntaje para cada uña puede ser de 0 a 8.

Cada uña es evaluada y obtiene su puntaje. La suma de todas las uñas da el puntaje del NAPSI. Puede ser de 0 a 80, si solo se tienen en cuenta las uñas de las manos, o de 0 a 160, si se toman en cuenta las uñas de los pies también.

Si se decide evaluar una sola uña, también se puede tomar la presencia o no de los parámetros (punteado, leuconiquia, puntos rojos en la lúnula, coiloniquia, mancha en gota de aceite, onicólisis, hiperqueratosis y hemorragias en astilla) en cada cuadrante de la uña, dándole a esa uña específica un puntaje entre 0 y 32<sup>(8)</sup>.

#### 5.2.4 Identificar el compromiso de zonas de alto impacto o difícil manejo

Las palmas, los pliegues, los genitales y el cuero cabelludo son áreas del cuerpo donde la psoriasis puede presentar un mayor impacto en la calidad de vida. Las escalas de medición clínimétrica (como el PASI) en este grupo de pacientes pueden otorgarnos información valiosa, pero, en muchos casos, limitante de la situación real del paciente. Es por esto que la evaluación de su

calidad de vida podría ser más importante en estos casos<sup>(9)</sup>. Es fundamental determinar si el paciente tiene compromiso de dichas áreas haciendo énfasis en la búsqueda, seguimiento y aproximación terapéutica particular en cada caso.

#### 5.2.5 Buscar la presencia de comorbilidades

Es una realidad que el dermatólogo está llamado a ser pieza clave en la identificación de comorbilidades en esta enfermedad. La psoriasis no solamente compromete al paciente en el contexto de su piel, sino también en las comorbilidades que genera el ámbito inflamatorio sistémico que produce la enfermedad. La evidencia clínica nos ha demostrado la asociación de la psoriasis con la presencia de varias patologías tales como la enfermedad cardiovascular, el síndrome metabólico, la depresión, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis psoriásica, entre otras, que hace necesaria una aproximación y acompañamiento integral e interdisciplinario (psicología, nutrición, psiquiatría, medicina interna, reumatología, fisiatría, entre otras) para el manejo de estos pacientes.

Dado el impacto que acarrean la enfermedad cardiovascular y el síndrome metabólico, estos se convierten en objetivos primordiales que pueden mejorar la evolución y el pronóstico del paciente. Por tal razón, son necesarios la identificación clínica y paraclínica de la presencia de los factores de riesgo, como dislipidemia, diabetes, hipertensión, tabaquismo y alcoholismo, y el establecimiento de una permanente promoción de hábitos saludables, como, por ejemplo, una adecuada alimentación y realización de actividad física y la derivación a los programas de promoción y prevención del sistema de salud del paciente. Esta oportuna y clara identificación permitirá la aproximación diagnóstica y el seguimiento por el grupo de atención correspondiente, desde su control y manejo en atención primaria hasta la consulta de referencia especializada<sup>(2, 10)</sup>.

#### 5.2.6 Determinar si presenta o no artritis psoriásica

Ante la sospecha de artritis psoriásica, debe remitirse el paciente al reumatólogo para establecer un diagnóstico temprano, disminuir el daño articular e iniciar su plan de tratamiento. Por esta razón, de manera permanente en el contexto de la evaluación clínica del paciente con psoriasis, independientemente de su grado

de gravedad, tipo y tiempo de evolución, se debe indagar por la presencia de lesiones ungulares, síntomas inflamatorios articulares o dactilitis.

Además de la anamnesis enfocada para su compromiso articular, existen herramientas como la PEST, que es un cuestionario de cinco preguntas. En caso de que haya tres o más preguntas afirmativas, se considera que hay mayor probabilidad de presentar artritis psoriásica y, por tanto, el paciente deberá ser enviado a reumatología. Esta herramienta está validada para artritis psoriásica y se recomienda su aplicación anual en todos los pacientes con psoriasis que no tengan diagnóstico de artritis psoriásica<sup>(2, 11)</sup>.

En caso de sospecha de artritis psoriásica, el paciente deberá ser remitido a reumatología para determinar si presenta compromiso articular. En caso tal, las dos especialidades deberán trabajar coordinadamente para ofrecerle el mejor tratamiento al paciente.

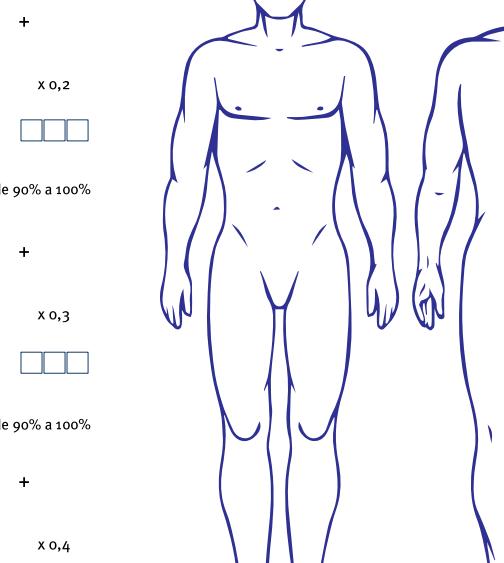
### 5.3 CONCLUSIÓN

El abordaje integral del paciente con psoriasis garantiza su adecuada evolución y pronóstico. Es de suma importancia usar las herramientas que tenemos al alcance en el ejercicio clínico diario, para dar al paciente la mejor aproximación a su evaluación y diagnóstico. Asimismo, es fundamental el manejo interdisciplinario de los pacientes, que permita caracterizar individualmente cada caso, en busca de un mejor estado de salud y bienestar.

## 5.4 Anexos

## ANEXO 1. ÍNDICE DE ÁREA Y SEVERIDAD DE LA PSORIASIS

Índice de área y severidad de la psoriasis			
PASI		FECHA	/ /
NOMBRE			HC
<b>CABEZA</b>		<b>TOTAL</b>	
Eritema	<input type="checkbox"/> +	x 0,1	
Descamación	<input type="checkbox"/> +	<input type="checkbox"/>	
Induración	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/>	
Extensión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1: ≤10%; 2: de 10 % a 29%; 3: de 30% a 49%; 4: de 50% a 69%; 5: de 70% a 89%; 6: de 90% a 100%			
<b>EXTREMIDADES SUPERIORES</b>		<b>+</b>	
Eritema	<input type="checkbox"/> +	x 0,2	
Descamación	<input type="checkbox"/> +	<input type="checkbox"/>	
Induración	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/>	
Extensión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1: ≤10%; 2: de 10 % a 29%; 3: de 30% a 49%; 4: de 50% a 69%; 5: de 70% a 89%; 6: de 90% a 100%			
<b>TRONCO</b>		<b>+</b>	
Eritema	<input type="checkbox"/> +	x 0,3	
Descamación	<input type="checkbox"/> +	<input type="checkbox"/>	
Induración	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/>	
Extensión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1: ≤10%; 2: de 10 % a 29%; 3: de 30% a 49%; 4: de 50% a 69%; 5: de 70% a 89%; 6: de 90% a 100%			
<b>EXTREMIDADES INFERIORES</b>		<b>+</b>	
Eritema	<input type="checkbox"/> +	x 0,4	
Descamación	<input type="checkbox"/> +	<input type="checkbox"/>	
Induración	<input type="checkbox"/> x	<input type="checkbox"/>	
Extensión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1: ≤10%; 2: de 10 % a 29%; 3: de 30% a 49%; 4: de 50% a 69%; 5: de 70% a 89%; 6: de 90% a 100%			



Fuente: modificada de: Fredriksson T et al. Dermatologica. 1978;157(4):238-44.<sup>(3)</sup>

## ANEXO 2. ESCALA VISUAL DEL ÍNDICE DE ÁREA Y SEVERIDAD DE LA PSORIASIS (PASI)

### Eritema



Eritema grado 1



Eritema grado 2



Eritema grado 3



Eritema grado 4

## Descamación



Descamación grado 1



Descamación grado 2



Descamación grado 3



Descamación grado 4

## Induración



Induración grado 1



Induración grado 2



Induración grado 3



Induración grado 4

## EJEMPLOS CLÍNICOS DEL ÍNDICE DE ÁREA Y SEVERIDAD DE LA PSORIASIS (PASI)

PASI &lt; 10



PASI 10-30



PASI 7,2



PASI 23

PASI &gt; 30



PASI 33

## ANEXO 3. ÍNDICE DE CALIDAD DE VIDA DERMATOLÓGICA - DLQI. VERSIÓN EN ESPAÑOL COLOMBIA

1 Durante los últimos 7 días, ¿ha sentido picor, dolor o escozor en la piel?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>
2 Durante los últimos 7 días, ¿se ha sentido incómodo o cohibido debido a sus problemas de piel?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>
3 Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel para hacer compras u ocuparse de la casa o del jardín?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/> No es pertinente <input type="checkbox"/>
4 Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en la elección de la ropa que usa?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> No es pertinente <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>
5 Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en cualquier actividad social o recreativa?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> No es pertinente <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>
6 Durante los últimos 7 días, ¿ha tenido dificultades para hacer deporte debido a sus problemas de piel?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> No es pertinente <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>
7 Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han impedido por completo trabajar o estudiar?  Si la respuesta es "no": durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su trabajo o en sus estudios?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> No es pertinente <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>
8 Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han ocasionado dificultades con su pareja, amigos íntimos o familiares?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> No es pertinente <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>
9 Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su vida sexual?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> No es pertinente <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>
10 Durante los últimos 7 días, ¿el tratamiento de su piel le ha ocasionado problemas, por ejemplo, ocupándole demasiado tiempo o desordenando su casa?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> No es pertinente <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>
<b>Interpretación del DLQI</b>	
0 a 1: no afecta la vida del paciente	
2 a 5: leve efecto sobre la vida del paciente	
6 a 10: moderado efecto sobre la vida del paciente	
11 a 20: gran efecto sobre la vida del paciente	
21 a 30: extremo efecto sobre la vida del paciente	

Reproducida con permiso, solo con fines educativos, de: Š Dermatology Life Quality Index. AY Finlay, GK Khan, April 1992. License ID CUQoL1409.

## ANEXO 4. ÍNDICE DE CALIDAD DE VIDA DERMATOLÓGICA EN NIÑOS - CDLQI

El propósito de este cuestionario es medir qué tanto te ha afectado el problema de tu piel DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS. Por favor, marca solamente un ✓ para cada pregunta.



- Muchísimo
- Mucho
- Solamente un poco
- Nada

Durante los últimos 7 días, ¿qué tanto te has rascado, o qué tanta comezón, o dolor has tenido en tu piel?



- Muchísimo
- Mucho
- Solamente un poco
- Nada

Durante los últimos 7 días, ¿qué tan avergonzado, complejo, disgustado o triste has estado a causa de tu piel?



- Muchísimo
- Mucho
- Solamente un poco
- Nada

Durante los últimos 7 días, ¿qué tanto te ha afectado tu piel con tus amistades?



- Muchísimo
- Mucho
- Solamente un poco
- Nada

Durante los últimos 7 días, ¿qué tanto te cambiaste o usaste ropa/zapatos diferentes o especiales, a causa de tu piel?



- Muchísimo
- Mucho
- Solamente un poco
- Nada

Durante los últimos 7 días, ¿qué tanto fue afectado el salir, jugar o los pasatiempos a causa de tu piel?



- Muchísimo
- Mucho
- Solamente un poco
- Nada

Durante los últimos 7 días, ¿qué tanto evitaste nadar u otros deportes a causa de tu piel?



- Muchísimo  
 Mucho  
 Solamente un poco  
 Nada

Si fue tiempo de escuela, ¿qué tanto te afectó tu piel en tu trabajo en la escuela?



- Muchísimo  
 Mucho  
 Solamente un poco  
 Nada

Si fue feriado, ¿qué tanto interfirió tu piel para disfrutar de tu tiempo feriado?



- Muchísimo  
 Mucho  
 Solamente un poco  
 Nada

Durante los últimos 7 días, ¿qué tantos problemas tuviste con otras personas que usaron apodos, burlas, intimidaciones, que te hicieron preguntas, o gente que te evadió a causa de tu piel?



- Muchísimo  
 Mucho  
 Solamente un poco  
 Nada

Durante los últimos 7 días, ¿qué tanto fue afectado tu sueño a causa de tu piel?

N.º del hospital:

Nombre:

Edad:

Dirección:

Diagnóstico:

Fecha:

Puntaje de CDLQI:

CDLQI© M.S. Lewis-Jones; AYOY Finlay June 1993

Illustrations© Created by Freepik



- Muchísimo  
 Mucho  
 Solamente un poco  
 Nada

Durante los últimos 7 días, ¿qué tan problemático ha sido el tratamiento de tu piel?

- **0 a 1:** no afecta la vida del paciente
- **2 a 5:** leve efecto sobre la vida del paciente
- **6 a 10:** moderado efecto sobre la vida del paciente
- **11 a 20:** gran efecto sobre la vida del paciente
- **21 a 30:** extremo efecto sobre la vida del paciente

Por favor, cerciórate de que hayas contestado todas las preguntas. Gracias.

## REFERENCIAS

1. Fundación de Apoyo al Paciente con Psoriasis (Fundapso) [Internet]. [Consultado el 4 de diciembre, 2016]. Disponible en: <http://www.fundapso.org/>.
2. National Clinical Guideline Centre (UK). Psoriasis: Assessment and Management of Psoriasis. NIC Clinical Guidelines, No. 153 [Internet]. Londres: Royal College of Physicians (UK); 2012 [Consultado el 5 de agosto, 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247829/>.
3. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44.
4. Jacobson CC, Kimball AB. Rethinking the Psoriasis Area and Severity Index: the impact of area should be increased. *Br J Dermatol*. 2004;151(2):381-75.
5. 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(4):563-9.
6. Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, Pham B, Huang J, Daly S, et al. A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):707-13.
7. Badia X, Mascaró JM, Lozano R. Measuring health-related quality of life in patients with mild to moderate eczema and psoriasis: clinical validity, reliability and sensitivity to change of the DLQI. The Cavide Research Group. *Br J Dermatol*. 1999;141(4):698-702.
8. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2):206-12.
9. Mermin D, Boursault L, Milpied B, Taieb A, Ezzeidine K, Seneschal J. DLQI as a major criterion for introduction of systemic agents in patients with mild psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(11):1961-4. doi: 10.111/jdv.13803.
10. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(6):1031-42. doi: 10.1016/j.jaad.2008;01.006.
11. Helliwell PS. Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST): a report from the GRAPPA 2009 annual meeting. *J Rheumatol*. 2011;38(3):551-2. doi: 10.3899/jrheum.101119.

## 6 Tratamiento tópico

### 6.1 INTRODUCCIÓN

#### 6.1.1 Terapia tópica

La terapia tópica es considerada de primera línea en el tratamiento de la psoriasis leve (el 80 % de los pacientes la reciben) y también se usa como coadyuvante de la terapia sistémica en el tratamiento de las lesiones recalcitrantes de las formas moderadas y graves<sup>(1)</sup>.

Los corticosteroides (o corticoides) tópicos siguen siendo el tratamiento de referencia. Se usan solos o en combinación con los derivados de la vitamina D, los inhibidores de la calcineurina y los derivados de la vitamina A. Se ha observado mayor eficacia con el uso de una combinación de corticosteroide y vitamina D<sup>(1)</sup>. Estos medicamentos tienen un efecto antiinflamatorio, antiproliferativo e inmunosupresivo; sin embargo, este mecanismo de acción es pleiotrópico y no está totalmente dilucidado.

En los últimos años, hemos sido testigos de un franco desarrollo y aparición de terapias para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave. Sin embargo, la aparición de moléculas nuevas para la psoriasis leve ha sido un poco más lenta. La característica de la compleja estructura cutánea ha dificultado la absorción de los productos tópicos hasta la molécula objetivo. No obstante, existe la necesidad de desarrollar nuevos tratamientos tópicos por varias razones: la mayoría de los pacientes con psoriasis tiene un compromiso leve, sigue siendo alto el nivel de percepción de necesidades insatisfechas, persiste la baja adherencia de los pacientes a los tratamientos existentes y la frecuencia de eventos adversos de los tratamientos sistémicos.

A pesar de que el conocimiento de los mecanismos patogénicos de la psoriasis ha aumentado, el desarrollo de nuevas moléculas tópicas en estudios de fase II o III es muy limitado frente a las terapias sistémicas.

### 6.2 MARCO TEÓRICO

La función de barrera de la piel está basada en las propiedades físicoquímicas del estrato córneo y en la presencia de enzimas metabolizadoras en los queratinocitos. Las enzimas del citocromo p450 controlan la presencia de medicamentos aplicados de manera tópica sobre la piel. Estas enzimas tienen la capacidad de inactivar gran cantidad de medicamentos, pero también de convertir los profármacos en fármacos activos. La expresión de las enzimas metabolizadoras está incrementada en la psoriasis y modulada por corticosteroides, factores que pueden influenciar la respuesta a algunos medicamentos, especialmente a los corticosteroides tópicos<sup>(2)</sup>. La terapia tópica constituye la primera línea de tratamiento en psoriasis leve y su uso también está recomendado como coadyuvante de la terapia sistémica o biológica en pacientes con psoriasis moderada a grave.

Los tratamientos tópicos para psoriasis incluyen: corticosteroides, derivados de la vitamina D, tazaroteno, antralina, tacrolimus, pimecrolimús y nuevas formulaciones de coaltar, entre otros. Aunque muchos de estos tratamientos son efectivos, deben ser prescritos adecuadamente y usados de manera consistente durante períodos de semanas o meses, para producir la mejoría deseada por el paciente. Esto implica que el esquema de tratamiento, el vehículo y, especialmente, la adherencia del paciente sean claves para obtener el resultado óptimo con el tratamiento. El usar dosificaciones simples y vehículos adecuados mejora la adherencia del paciente y la eficacia del tratamiento<sup>(2)</sup>. Si el medicamento tiene un inicio de acción lento o si no es práctico en su aplicación, tendrá una menor adherencia y es allí donde la indicación de un mejor vehículo crea la diferencia.

Tres tratamientos clásicos han sido usados para psoriasis durante años: ditranol, coaltar y ácido salicílico, sin tener estudios con alto nivel de evidencia y efectividad. El tratamiento con corticosteroides tópicos ha sido utilizado durante muchos años, solos o en combinación con calcipotriol, y sigue siendo la terapia de primera línea. También se recomiendan medicamentos

como el tacrolimus y el tazaroteno como medicamentos de elección en algunas áreas anatómicas o como segunda línea a los corticosteroides tópicos.

### 6.2.1 Corticosteroides tópicos

Desde su introducción en 1950, los corticosteroides tópicos han sido el tratamiento de referencia de la mayoría de los pacientes con psoriasis; sin embargo, los efectos colaterales de los corticosteroides tópicos (atrofia, aumento de la sensibilidad a infecciones, taquifilaxia, supresión del eje hipotálamo-hipófisis, entre otros), sumados a la compleja fisiopatología de la psoriasis y a las preferencias de los pacientes, limitan el uso de los corticosteroides como monoterapia. La eficacia de los corticosteroides se asocia con su mecanismo de acción antiproliferativo, antiinflamatorio e inmunosupresor. Para escoger un corticosteroide adecuado, se debe tener en cuenta su potencia, vehículo, lugar anatómico a tratar y la preferencia del paciente<sup>(3)</sup>.

### 6.2.2 Análogos de la vitamina D

Los análogos de la vitamina D hicieron su aparición a inicios de los años 90. Los más conocidos (calcitriol y calcipotriol) actúan en la psoriasis por estimulación de la diferenciación celular, inhibición de la proliferación e inmunomodulación. Recientes estudios han demostrado que la vitamina D desempeña un papel crítico en la inmunidad celular y humoral a través de la supresión de la proliferación de células T, el desarrollo preferencial de células T ayudadoras 2, la inducción de T reguladoras, la modulación de la activación y producción de citocinas y la regulación de la maduración y migración de células dendríticas; además induce la producción de catelicidina LL37 (que actúa como inhibidor de la inflamación) por los queratinocitos. Los análogos de la vitamina D también aumentan la producción de T<sub>h</sub>17. Numerosos estudios han demostrado que los análogos de la vitamina D, como el calcitriol, el calcipotriol, el tacalcitol y el maxacalcitol, son seguros y efectivos en la psoriasis. Su efectividad se asocia con eventos adversos tales como irritación, que tienden a disminuir con el uso a largo plazo. Es frecuente observar eritema, ardor, prurito, resequedad o fotosensibilidad. En dosis altas, se han asociado con hipercalcemia y supresión de la paratohormona. Actualmente son considerados como el tratamiento de primera línea en combinación con los corticosteroides<sup>(4)</sup>. Los análogos de la vitamina D han sido ampliamente utilizados: el calcitriol

ha demostrado ser tan efectivo como otros análogos, pero mejor tolerado en áreas sensibles como la cara, el cuero cabelludo y los pliegues.

La unión de calcipotriol y dipropionato de betametasona se presenta en sus vehículos gel o ungüento. El calcipotriol se une al receptor intracelular de la vitamina D formando una unidad heterodímera, que migra al núcleo donde regula directamente los genes involucrados en la proliferación epidérmica, la proliferación y la queratinización. El dipropionato de betametasona, un corticosteroide de alta potencia, se une a los receptores de glucocorticoides en el citoplasma y se traslada al núcleo donde excita o inhibe a los genes que regulan la inflamación. Como resultado, se inhibe la producción de citocinas (IL-1, IL-8, FNT-α e IFN-γ), disminuyen los niveles de óxido nítrico, prostaglandinas y leucotrienos, y aumenta el número de células T reguladoras<sup>(5)</sup>.

### 6.2.3 Retinoides

El tazaroteno es un retinóide utilizado en psoriasis por su efecto supresor de la inflamación, inhibidor de la proliferación y normalizador de la proliferación de la capa epidérmica. Se une a los receptores del ácido retinoico beta y gamma, disminuyendo así la proliferación epidérmica e inhibiendo la diferenciación celular<sup>(6)</sup>.

### 6.2.4 Inhibidores de la calcineurina

Estos agentes se encuentran disponibles desde el año 2000 para el manejo de la dermatitis atópica en adultos y niños mayores de 2 años. Los inhibidores de la calcineurina, como el tacrolimus y el pimecrolimús, particularmente el primero, están indicados en psoriasis en áreas de piel delgada, especialmente flexural y en cara, dada su penetración limitada en placas gruesas.

Su mecanismo de acción se relaciona con el bloqueo de las citocinas que participan en la aparición de la psoriasis. El tacrolimus bloquea la acción del factor transcriptor de citocinas y del factor nuclear de células T activadas, lo que lleva a la reducción de la producción de IL-2, 4, 5 y 13, del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), del IFN-γ y del FNT-α. No afecta la síntesis del colágeno, por lo que no producirá atrofia<sup>(7)</sup>. Su tolerancia está limitada por la sensación inicial de ardor, que tiende a disminuir con su uso<sup>(8)</sup>.

## 6.2.5 Ácido salicílico

El ácido salicílico es un agente queratolítico, que ha sido usado por años en el tratamiento de la psoriasis, en concentraciones entre el 5 % y el 10 %. Se cree que su mecanismo de acción está dirigido a la disminución de la unión de los queratinocitos, a la disolución del cemento intercelular y a la disminución del pH del estrato córneo, con lo que logra suavizar y adelgazar la placa de psoriasis<sup>(9)</sup>. Se usa combinado con esteroides y calcipotriol, por el aumento de la penetración de estos medicamentos.

Se puede aplicar en cualquier parte del cuerpo, excepto en los genitales, las membranas mucosas y los ojos. Se absorbe fácilmente por la piel y la toxicidad por su absorción percutánea es rara, aunque puede ser fatal. Se manifiesta con ardor en la mucosa oral, cefalea frontal, síntomas del sistema nervioso central (SNC), acidosis metabólica, *tinnitus* (o acúfenos), náuseas, vómito y síntomas gástricos. Estos síntomas pueden ocurrir especialmente en niños. Por tanto, su aplicación en esta población de pacientes está contraindicada<sup>(10)</sup>. El ácido salicílico no se debe aplicar en un área superior al 20 % de la superficie corporal. En los casos donde se necesita tratar áreas extensas, la secuencia indica que las áreas afectadas de la parte superior del cuerpo sean tratadas de noche y las partes inferiores, en la mañana. Se debe tener en cuenta que el ácido salicílico inactiva al calcipotriol, también disminuye la eficacia de la fototerapia UVB, por un efecto de filtro, y no debe usarse antes de la sesión de fototerapia. Es seguro en el embarazo para tratar lesiones localizadas.

## 6.2.6. Terapia tópica combinada

Se ha demostrado que el uso de dos agentes tópicos con mecanismo de acción diferente es beneficioso. De las diferentes combinaciones utilizadas, las más usadas son las de esteroides con análogos de la vitamina D, esteroides con ácido salicílico y esteroides con tazaroteno<sup>(11)</sup>.

### 6.2.6.1 ESTEROIDES Y ÁCIDO SALICÍLICO

Esta combinación es útil, dadas las propiedades del ácido salicílico, que aumentan la penetración del esteroide.

### 6.2.6.2 ESTEROIDES Y TAZAROTENO

Aunque la evidencia es limitada, esta combinación es beneficiosa porque se disminuye la irritación, el tiempo requerido en la resolución de las lesiones y el

grado de descamación. Además, disminuye el grado de atrofia inducida por esteroides<sup>(11)</sup>.

## 6.2.7 Antralina

Tiene un efecto antiproliferativo e inhibe la proliferación de los linfocitos T inducida por mitógenos y por la quimiotaxis de neutrófilos. Los principales efectos secundarios son la irritación y la coloración residual.

## 6.2.8 Emolientes

Las cremas y los ungüentos se usan como adyuvante en el tratamiento de la psoriasis, debido a que disminuyen la pérdida transepidermica de agua, mantienen la integridad de la barrera lipídica y mejoran la textura de la piel conservando la hidratación y la integridad del estrato córneo.

Las cremas y los ungüentos son más oclusivos y más efectivos que las lociones, que se usan en áreas pilosas por su aceptación cosmética.

Los efectos secundarios son dermatitis irritativa, dermatitis alérgica de contacto y acné cosmético. Se pueden aplicar de 1 a 3 veces al día. Son seguras en niños y en mujeres en estado de embarazo<sup>(12)</sup>.

## 6.2.9 Urea

La urea ejerce un efecto proteolítico, queratolítico, hidratante, higroscópico y antipruriginoso, y aumenta la penetración de otras sustancias. Su efecto hidratante se observa en concentraciones del 5 % al 10 %. La urea produce adelgazamiento epidérmico (menos del 20 %), reduce la síntesis del ADN en las células basales (aproximadamente un 45 %) y prolonga la generación de células posmitóticas epidérmicas. Hay datos que sugieren que la biosíntesis de lípidos aumenta con las aplicaciones de altas concentraciones de urea<sup>(13)</sup>.

## 6.3 TRATAMIENTO TÓPICO MÁS INDICADO EN PACIENTES CON PSORIASIS LEVE

**6.3.1 Pregunta 1.** ¿Cuál es el tratamiento tópico más indicado en pacientes con psoriasis leve?

**6.3.2 Recomendaciones**

1

**Se recomienda la combinación de calcipotriol con dipropionato de betametasona o propionato de clobetasol en pacientes adultos con psoriasis leve, por su mayor efectividad y seguridad comparado con la monoterapia.**

(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)

PBP



**De no ser posible usar la terapia combinada, la elección de la monoterapia dependerá de las necesidades del paciente y del criterio clínico.**

### 6.3.3 Resumen de la evidencia

#### 6.3.3.1 CORTICOSTEROIDES MÁS CALCIPOTRIOL VERSUS CALCIPOTRIOL

##### 6.3.3.1.1 Índice de área y gravedad de la psoriasis (PASI)

De los estudios seleccionados, una revisión sistemática y un ensayo clínico reportaron este desenlace. En la revisión sistemática y metaanálisis llevado a cabo por Mason y colaboradores<sup>(14)</sup>, se incluyeron 14 ensayos clínicos que evaluaron la efectividad en términos de la diferencia en la puntuación media del PASI entre dos grupos: el primero, que recibió calcipotriol, y el segundo, que recibió calcipotriol más un corticosteroide (betametasona, clobetasona, diflucortolona, fluocinonida acetónico o hidrocortisona). La duración del tratamiento varió entre 2 y 12 semanas. En general, el uso de calcipotriol combinado con dipropionato de betametasona parece ser más efectivo que el uso de calcipotriol solo; sin embargo, hubo mucha variabilidad entre los hallazgos de los estudios y no se encontraron diferencias significativas al comparar el calcipotriol solo aplicado 1 o 2 veces al día con:

- Calcipotriol más valerato de betametasona (1 vez/día)
- Calcipotriol más clobetasona butirato (1 vez/día)
- Calcipotriol más diflucortolona valerato (1 vez/día)

Además, el uso de calcipotriol solo (1 vez/día) no fue

más efectivo que el tratamiento combinado con fluocinonida acetónico (1 vez/día) o hidrocortisona (1 vez/día).

Por su parte, Lebwohl y colaboradores<sup>(15)</sup> compararon la aplicación de una espuma en aerosol de calcipotriol más betametasona con calcipotriol solo en la misma presentación, y observaron una diferencia estadísticamente significativa a favor del uso de la combinación del análogo de la vitamina D con betametasona (DM -2,03; IC 95 %: -2,63 a -1,43;  $p < 0,001$ ) en la semana 4 en el índice PASI modificado [mPASI]). La reducción porcentual media de la puntuación del mPASI en la semana 4 fue del 71 % en pacientes tratados con calcipotriol más betametasona comparada con un 42 % para calcipotriol solo.

##### 6.3.3.1.2 Physician Global Assessment o evaluación global de la psoriasis (PGA)

Dada la variabilidad encontrada a través de los estudios en la definición de la evaluación global de la gravedad de la psoriasis, se consideró incluir los diferentes índices que evalúan globalmente la gravedad de la enfermedad desde la perspectiva del clínico o el investigador:

- IAGI (*Investigator's Assessment of Global Improvement*, por sus siglas en inglés)
- IGA (*Investigator Global Assessment*)
- PGA (evaluación global de la psoriasis)

Tres estudios, dos revisiones sistemáticas y un ensayo

clínico reportaron este desenlace comparando el uso de calcipotriol más un corticosteroide *versus* calcipotriol solo.

De acuerdo con los resultados de la revisión de Mason y colaboradores<sup>(14)</sup>, el uso de calcipotriol solo parece ser menos efectivo que la combinación con corticosteroides, como el dipropionato de betametasona, la clobetasona butirato o el propionato de clobetasol. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el calcipotriol y un régimen de calcipotriol más valerato de betametasona (SMD 0,27; IC 95 %: -0,19 a 0,74) ni combinándolo con hidrocortisona (SMD 0,14; IC 95 %: -0,06 a 0,33).

Schlager y colaboradores<sup>(16)</sup> reportaron una mayor reducción en la gravedad de la enfermedad en el compromiso del cuero cabelludo valorada por el clínico, en términos del número de participantes que mostraron respuesta al tratamiento, de acuerdo con el IGA, en el grupo de participantes que recibió dipropionato de betametasona más calcipotriol. Igualmente, Lebwohl y colaboradores<sup>(15)</sup> registraron una mayor proporción de participantes que alcanzaron el éxito del tratamiento, según la PGA, en el grupo que recibió terapia combinada de betametasona más calcipotriol comparada con calcipotriol solo (45 % *versus* 14,9 %, respectivamente; *odds ratio* [OR] 4,34; IC 95 %: 2,16 a 8,72).

### 6.3.3.1.3 Eventos adversos locales (atrofia e irritación)

Dos estudios reportaron este desenlace. Mason y colaboradores<sup>(14)</sup> agruparon los datos de 13 ensayos clínicos sobre eventos adversos locales que incluyeron atrofia e irritación de la piel, utilizando una medida de diferencia de riesgo (DR). Los autores encontraron una diferencia estadísticamente significativa a favor de la terapia combinada (DR 0,06; IC 95 %: 0,05 a 0,08;  $I^2 = 9\%$ ).

En su revisión, Schlager y colaboradores<sup>(16)</sup> reportaron eventos adversos locales (prurito, enrojecimiento, irritación, quemazón, foliculitis y atrofia) relacionados con la duración del tratamiento y registraron un menor número de eventos adversos con terapia a corto y largo plazo (12 meses). Se observaron diferencias significativas que favorecen el uso de calcipotriol más dipropionato de betametasona en ambos casos. Los autores del estudio que evaluó la terapia a largo plazo establecieron que ningún paciente refirió atrofia de la piel; sin embargo, no es claro si esta fue medida de forma adecuada.

### 6.3.3.1.4 Eventos adversos sistémicos

El análisis llevado a cabo por Mason y colaboradores<sup>(14)</sup> no encontró diferencias estadísticamente significativas en la presentación de eventos adversos sistémicos entre calcipotriol más corticosteroide y calcipotriol solo.

### 6.3.3.1.5 Taquifilaxia

No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace.

### 6.3.3.1.6 BSA

No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace.

## 6.3.3.2 CORTICOSTEROIDES MÁS CALCIPOTRIOL VERSUS CORTICOSTEROIDES

### 6.3.3.2.1 Índice de área y severidad de la psoriasis (PASI)

La revisión sistemática y metaanálisis de Mason y colaboradores<sup>(14)</sup> analizó este desenlace a partir de los datos de 3 estudios que incluyeron 1876 pacientes, con una duración del tratamiento que varió entre 4 y 8 semanas. La SMD para el PASI fue de -0,44 (IC 95 %: -0,55 a -0,33;  $I^2 = 22,4\%$ ), lo que indica, de forma significativa, un mayor efecto de la terapia combinada.

### 6.3.3.2.2 Physician Global Assessment o evaluación global de la psoriasis (PGA)

Tres estudios reportaron este desenlace para esta comparación. Mason y colaboradores<sup>(14)</sup> llevaron a cabo un análisis agrupado que incluyó 3 ensayos clínicos que compararon calcipotriol combinado con dipropionato de betametasona contra dipropionato de betametasona. Observaron que el tratamiento combinado fue significativamente más efectivo que el corticosteroide solo (SMD -0,40; IC 95 %: -0,52 a -0,27;  $I^2 = 41,8\%$ ). Adicionalmente, evaluaron un ensayo que comparó calcipotriol y clobetasol contra clobetasol solo, que favoreció el uso de la terapia combinada (SMD -0,69; IC 95 %: -1,22 a -0,15).

Un metaanálisis realizado por Schlager y colaboradores<sup>(16)</sup> mostró que el tratamiento combinado es significativamente más efectivo para eliminar las lesiones del cuero cabelludo, de acuerdo con la PGA, que el corticosteroide solo. Sin embargo, esta superioridad puede no ser clínicamente relevante (riesgo relativo [RR] 1,22; IC 95 %: 1,08 a 1,36; número que es necesario tratar [NNT]: 17; IC 95 %: 11 a 41), lo que se refleja en una diferencia en el riesgo de 0,06 (IC 95 %: 0,02 a 0,10). Por

su parte, Ortonne y colaboradores <sup>(17)</sup> reportaron una mejoría significativa en el puntaje PGA, desde la línea de base hasta la semana 4 en ambos grupos de tratamiento (apósito de betametasona *versus* ungüento de calcipotriol más betametasona) sin llegar a existir diferencias significativas.

#### **6.3.3.2.3 Eventos adversos locales (atrofia e irritación)**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de eventos adversos locales entre los pacientes tratados con tratamiento combinado y los tratados con corticosteroide solo en ninguno de los estudios que reportaron este desenlace.

#### **6.3.3.2.4 Eventos adversos sistémicos**

El análisis llevado a cabo por Mason y colaboradores <sup>(14)</sup> no encontró diferencias estadísticamente significativas en la presentación de eventos adversos sistémicos entre calcipotriol más corticosteroide y corticosteroide solo.

#### **6.3.3.2.5 Taquifilaxia**

No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace.

#### **6.3.3.2.6 BSA**

No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace.

### **6.3.3.3 CORTICOSTEROIDES VERSUS CALCIPOTRIOL**

#### **6.3.3.3.1 Índice de área y severidad de la psoriasis (PASI)**

La revisión sistemática y metaanálisis de Mason y colaboradores <sup>(14)</sup> incluyó este desenlace. Cuando se comparó el calcipotriol con un corticosteroide (valerato de betametasona), el análogo de la vitamina D se desempeñó significativamente mejor que el corticosteroide (SMD -0,12; IC 95 %: -0,22 a -0,02; I<sup>2</sup> = 0 %). Esto no sucedió cuando se comparó calcipotriol con dipropionato de betametasona, lo que demostró que este último tuvo mejores resultados (SMD 0,36; IC 95 %: 0,22 a 0,51; I<sup>2</sup> = 49,6 %). Al compararlo con desoximetasona o clobetasol, no se encontraron diferencias en términos del índice de gravedad de la enfermedad.

### **6.3.3.4 PHYSICIAN GLOBAL ASSESSMENT O EVALUACIÓN GLOBAL DE LA PSORIASIS (PGA)**

Dos estudios reportaron este desenlace. En algunos casos, los resultados favorecen al calcipotriol y en otros casos, al uso de corticosteroides. Cuando se comparó calcipotriol con fluocinonida, se registró un mejor desempeño del análogo de la vitamina D, pero esto no ocurrió cuando se analizó frente al dipropionato de betametasona o a la diflorasona, que mostraron mayor efectividad. No se encontraron diferencias al comparar calcipotriol con clobetasol o valerato de betametasona.

Schlager y colaboradores <sup>(16)</sup> reportaron un mayor número de pacientes con psoriasis del cuero cabelludo, que alcanzaron eliminación de la lesión en el grupo que recibió corticosteroide, al comparar dipropionato de betametasona contra calcipotriol (RR: 1,85; IC 95 %: 1,31 a 2,60).

#### **6.3.3.4.1 Eventos adversos locales (atrofia e irritación)**

El análisis agrupado de Mason y colaboradores <sup>(14)</sup> a partir de datos de 3 ensayos clínicos reveló que la tasa de eventos adversos locales fue significativamente mayor en el grupo de calcipotriol comparado con el de dipropionato de betametasona (DR 0,07; IC 95 %: 0,04 a 0,09; I<sup>2</sup> = 0 %).

Considerando solamente a los pacientes con psoriasis del cuero cabelludo, Schlager y colaboradores <sup>(16)</sup> observaron un riesgo significativamente menor de eventos adversos con el uso de valerato de betametasona comparado con calcipotriol (RR: 0,37; IC 95 %: 0,25 a 0,53). Para las demás comparaciones no se encontraron diferencias significativas.

#### **6.3.3.4.2 Eventos adversos sistémicos**

El análisis llevado a cabo por Mason y colaboradores <sup>(14)</sup> no encontró diferencias estadísticamente significativas en la presentación de eventos adversos sistémicos entre calcipotriol y corticosteroideos.

#### **6.3.3.4.3 Taquifilaxia**

No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace.

#### **6.3.3.4.4 BSA**

No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace.

### *6.3.3.5 Calcipotriol solo o en combinación versus tazaroteno*

#### **6.3.3.5.1 Índice de área y severidad de la psoriasis (PASI)**

No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace para esta comparación.

#### **6.3.3.5.2 Physician Global Assessment o evaluación global de la psoriasis (PGA)**

No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace para esta comparación.

#### **6.3.3.5.3 Eventos adversos locales (atrofia e irritación)**

No se encontraron diferencias significativas en términos de eventos adversos al comparar calcipotriol contra tazaroteno.

#### **6.3.3.5.4 Eventos adversos sistémicos**

El análisis llevado a cabo por Mason y colaboradores <sup>(14)</sup> no encontró diferencias estadísticamente significativas en la presentación de eventos adversos sistémicos entre calcipotriol y tazaroteno.

#### **6.3.3.5.5 Taquifilaxia**

No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace para esta comparación.

#### **6.3.3.5.6 BSA**

No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace para esta comparación.

### 6.3.4 De la evidencia a la recomendación

	Dominio	Juicio	Consideraciones
El problema es prioridad		1. No <b>2. Probablemente no</b> 3. Probablemente sí 4. Sí	La psoriasis leve, aunque importante, es menos prioritaria que las otras formas de psoriasis evaluadas en esta guía.
Magnitud de los efectos deseables		1. Trivial 2. Pequeña <b>3. Moderada</b> 4. Grande	La magnitud de los resultados deseables fue variable entre las intervenciones. Las medidas absolutas oscilaron entre 0,02 y 2,03 y las relativas, entre 1,21 y 4,34.
Magnitud de los efectos indeseables		1. Grande 2. Moderada 3. Pequeña <b>4. Trivial</b>	No se encontraron diferencias entre las intervenciones y los comparadores en desenlaces de seguridad. En algunos casos, la terapia combinada logró incluso menores efectos adversos.
Balance de efectos		1. Favorece el comparador 2. Probablemente favorece el comparador 3. No favorece ninguna 4. Probablemente favorece la intervención <b>5. Favorece la Intervención</b>	La terapia combinada tiene un gran balance clínico, que confiere beneficios deseables mientras no modifica o incluso reduce la frecuencia de los resultados indeseables.
Calidad global de la evidencia		1. Muy baja 2. Baja 3. Moderada 4. Alta	Aunque la calidad de la evidencia oscila entre muy baja y alta, es muy baja en la mayoría de los desenlaces importantes.
Variación en la preferencia de los pacientes		1. Importante 2. Probablemente importante <b>3. Probablemente no importante</b> 4. No importante	Los pacientes prefieren una terapia personalizada que maximice el control de la enfermedad y disminuya los efectos adversos serios. En el caso de la terapia tópica, no se espera alta variabilidad en las preferencias individuales.
Uso de recursos		1. Costos altos 2. Costos moderados <b>3. Impacto no Importante</b> 4. Ahorros moderados 5. Grandes ahorros	Resultados de la encuesta a expertos (puntaje promedio y desviación estándar):  Calcipotriol                            3,37                            1,16 Tazaroteno                              2,84                            0,69 Corticosteroides + Calcipotriol    4,53                            0,70
Factibilidad de implementación		1. No 2. Probablemente no <b>3. Indeterminado</b> 4. Probablemente sí 5. Sí	Resultados de la encuesta a expertos (puntaje promedio y desviación estándar):  Calcipotriol                            3,50                            1,05 Tazaroteno                              3,10                            0,91 Corticosteroides + Calcipotriol    4,10                            0,91

## REFERENCIAS

1. Murphy G, Reich K. In touch with psoriasis: topical treatments and current guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25 Suppl 4:3-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04059.x.
2. van de Kerkhof PC, Kragballe K, Segaert S, Lebwohl M; International Psoriasis Council. Factors impacting the combination of topical corticosteroid therapies for psoriasis: perspectives from the International Psoriasis Council. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(10):1130-9. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04113.x.
3. Stein Gold LF. Topical Therapies for Psoriasis: Improving Management Strategies and Patient Adherence. *Semin Cutan Med Surg.* 2016;35(2 Suppl 2):S36-44; quiz S45. doi: 10.12788/j.sder.2016.006.
4. Koyama G, Liu J, Scaffidi A, Khazraee M, Epstein B. NOVEL APPROACHES TO Topical Psoriasis Therapy. *Int J Pharm Compd.* 2015;19(5):357-65.
5. Soleymani T, Hung T, Soung J. The role of vitamin D in psoriasis: a review. *Int J Dermatol.* 2015;54(4):383-92. doi: 10.1111/ijd.12790.
6. Kurian A, Barankin B. Current effective topical therapies in the management of psoriasis. *Skin Therapy Lett.* 2011;16(1):4-7.
7. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman SR, Hartle JE, Henning A, et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(5):723-30.
8. van de Kerkhof PC. An update on topical therapies for mild-moderate psoriasis. *Dermatol Clin.* 2015;33(1):73-7. doi: 10.1016/j.det.2014.09.006.
9. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol.* 1999;38(1):16-24.
10. Péc J, Strmenová M, Palencárová E, Pullmann R, Funiaková S, Visnovský P, et al. Salicylate intoxication after use of topical salicylic acid ointment by a patient with psoriasis. *Cutis.* 1992;50(4):307-9.
11. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(4):643-59. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.032.
12. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2008;26(4):380-6. doi: 10.1016/j.cldermatol.2008.01.015.
13. Pan M, Heinecke G, Bernardo S, Tsui C, Levitt J. Urea: a comprehensive review of the clinical literature. *Dermatol Online J.* 2013;19(11):20392.
14. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(3):CD005028. doi: 10.1002/14651858.CD005028.pub3.
15. Lebwohl M, Tyring S, Bukhalo M, Alonso-Llamazares J, Olesen M, Lowson D, et al. Fixed Combination Aerosol Foam Calcipotriene 0.005% (Cal) Plus Betamethasone Dipropionate 0.064% (BD) is More Efficacious than Cal or BD Aerosol Foam Alone for Psoriasis Vulgaris: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Three-arm, Phase 2 Study. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9(2):34-41.
16. Schlager JG, Rosumeck S, Werner RN, Jacobs A, Schmitt J, Schlager C, et al. Topical treatments for scalp psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD009687. doi: 10.1102/14651858.CD009687.pub2.
17. Ortonne JP, Esposito M, Chimenti S, Kapiska-Mrowiecka M, Grodzinska A, Naldi L, et al. Beta-methasone valerate dressing is non-inferior to calcipotriol-betamethasone dipropionate ointment in the treatment of patients with mild-to-moderate chronic plaque psoriasis: results of a randomized assessor-blinded multicentre trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(9):1226-34. doi: 10.1111/jdv.12270.

## 7 Tratamiento sistémico

### 7.1 INTRODUCCIÓN

La terapia sistémica en psoriasis incluye todos los medicamentos disponibles en el mercado que se puedan administrar por vía oral, subcutánea o intramuscular para esta condición. En psoriasis, se utilizan medicamentos que tienen efectos antiinflamatorios, antiproliferativos, inmunosupresores, inmunomoduladores o una combinación de estos, y que, en conjunto, llevan a una mejoría clínica y de la calidad de vida de los pacientes <sup>(1)</sup>. En este capítulo se incluirá la revisión de medicamentos tradicionales que se encuentran dentro del grupo de fármacos mencionados en la literatura como *terapia sistémica no biológica o convencional*: metotrexato, ciclosporina y acitretín. Se excluirán los ésteres de ácido fumárico, ya que no se encuentran disponibles en Colombia, y la azatioprina y el micofenolato mofetil, debido a que ya no se mencionan en la bibliografía internacional más actualizada.

En cuanto al grupo de medicamentos a tratar en este capítulo, el metotrexato, la ciclosporina y el acitretín están aprobados por la FDA y se utilizan en Europa para el tratamiento de la psoriasis.

De cada medicamento se revisará su mecanismo de acción, evidencia para su indicación en pacientes con psoriasis, seguimiento clínico y paraclínico necesario y las contraindicaciones para su uso.

Las indicaciones de terapia sistémica en psoriasis incluyen, tradicionalmente, pacientes con psoriasis en placas en quienes la fototerapia ha fallado, pacientes en quienes las cámaras de fototerapia no están indicadas o no tienen acceso a estas, los pacientes con compromiso extenso (PASI mayor de 10), psoriasis inestables, eritrodérmicas y psoriasis eruptiva o con afectación importante de la calidad de vida por la enfermedad (DLQI mayor de 10), y pacientes que no hayan respondido al tratamiento tópico y con formas especiales de psoriasis, como la de localización palmar, plantar, ungular, pustulosa generalizada, eritrodérmica y compromiso articular. Se revisarán específicamente las indicaciones en psoriasis en placas. Las demás indicaciones serán abordadas en otros capítulos de esta guía <sup>(2)</sup>.

Los dermatólogos son los responsables de la prescripción y el seguimiento del tratamiento con estos medicamentos en pacientes con psoriasis. Para definir qué tratamiento recibirá cada paciente, se deben tener en cuenta las características sociodemográficas, las manifestaciones clínicas de la psoriasis, las comorbilidades de cada paciente de manera individual, el tipo y patrón de psoriasis, la extensión y la periodicidad de control que se requiera y, además, las preferencias del paciente y del médico.

Para seleccionar el medicamento ideal, debemos formularnos la siguiente pregunta: en pacientes con psoriasis en placas, ¿cuál es la eficacia, seguridad y tolerabilidad del medicamento sistémico comparado con medicamentos de su misma clase o con placebo?

Los desenlaces del tratamiento sistémico considerados para estas guías son: PASI 75, PASI 90, cambios en DLQI, tiempo de remisión y recaídas, efectos adversos graves y específicos para cada medicamento y fracaso en términos de PASI 50.

A pesar de que en esta época los medicamentos biológicos están incluidos en el tratamiento de muchos pacientes con psoriasis moderada a grave, el conocimiento de medicamentos como el metotrexato, el acitretín y la ciclosporina permitirá al dermatólogo tener un espectro terapéutico más amplio con medicamentos efectivos para el tratamiento de esta enfermedad.

### 7.2 MARCO TEÓRICO

#### 7.2.1 Acitretín

##### 7.2.1.1 GENERALIDADES

Los retinoides sistémicos son medicamentos derivados de la vitamina A. Se desconoce su mecanismo de acción exacto en la psoriasis, pero se cree que modulan la proliferación y la diferenciación de la epidermis. Además, tienen efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, como la disminución de la secreción del factor de crecimiento del endotelio vascular, la disminución de la migración epidérmica de los neutrófilos y

la inhibición de la inflamación uniéndose a todos los subtipos de receptores de retinoides intranucleares (RXR) y los receptores del ácido retinoico (RAR), lo que lleva a la disminución de la expresión de citocinas proinflamatorias, principalmente IL-6 e IFN- $\gamma$ .

El acitretín es un retinóide de segunda generación monoaromático disponible en tabletas de 10 y 25 mg. Es el metabolito ácido del etretinato, cuya ventaja y diferencia es que no se acumula en la grasa subcutánea a largo plazo.

La FDA lo tiene aprobado para la psoriasis en placas, se emplea en el manejo de la psoriasis pustulosa generalizada y es uno de los tratamientos de primera línea en pacientes con psoriasis y VIH.

### 7.2.1.2 ABSORCIÓN, BIODISPONIBILIDAD Y POSOLOGÍA

La dosis inicial recomendada oscila entre 0,3 y 0,5 mg/kg/día y puede incrementarse hasta un máximo de 1 mg/kg/día durante los primeros 3 meses o hasta lograr descamación en los labios, que es un indicador clínico de biodisponibilidad del medicamento. El inicio de acción se presenta a la cuarta semana de tratamiento, pero puede tardar de 2 a 3 meses para lograr el efecto completo.

Luego de la administración oral del acitretín, del 36 % al 95 % se absorbe en el intestino, el cual alcanza un nivel sanguíneo máximo a las 4 horas; el 95 % del fármaco se une a las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina, y tiene una vida media de 50 horas. El metabolismo es hepático, a través de la CYP3A4, y su excreción es por sales biliares y orina. La biodisponibilidad oral se aumenta al 72 % con su administración con comidas.

### 7.2.1.3 CONTROL Y SEGUIMIENTO

Exámenes para el inicio de tratamiento y seguimiento (cada 3 meses)	
Cuadro hemático	
- Transaminasas (ALT, AST)	
- Fosfatasa alcalina	
- Bilirrubinas total y directa	
- Colesterol total	
- Triglicéridos	
- HDL	
- LDL	
- Nitrógeno ureico (BUN)	
- Creatinina	

### 7.2.1.4 EFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios más frecuentes con el acitretín son teratogenicidad, queilitis, alopecia, xerosis, prurito, hipertrigliceridemia, xeroftalmia, paroniquia, eritrocituria, hematuria, reticulocitosis, disminución del hematocrito, neutrofilia, incremento de las enzimas hepáticas y bilirrubinas y aumento de la creatina-cinasa.

Otros efectos adversos que se presentan con menor frecuencia incluyen ceguera nocturna, cefalea, pseudotumor cerebral, dolor abdominal, mialgias, artralgias, granuloma telangiectásico y, muy raramente, edema, rubefacción (o *flushing*), madarosis, pancreatitis, arteroesclerosis, hiperostosis idiopática difusa, depresión, diarrea, gingivitis, disminución de la visión en color, proteinuria y queratopatía.

### 7.2.1.5 CONTRAINDICACIONES

#### Contraindicaciones para el uso de acitretín

Absolutas	Relativas
- Disfunción renal	- Abuso de alcohol
- Hepatitis	- Diabetes <i>mellitus</i>
- Mujeres en edad fértil*	- Uso de lentes de contacto
- Abuso de alcohol	- Antecedentes de pancreatitis
- Donación de sangre	- Hipertrigliceridemia
- Hipersensibilidad	

\*Se debe insistir en el uso de anticoncepción efectiva, preferiblemente doble método anticonceptivo, antes de iniciar la terapia y durante 2 años más luego de suspender el tratamiento.

## 7.2.2 Ciclosporina

### 7.2.2.1 GENERALIDADES Y ESTRUCTURA QUÍMICA

La ciclosporina (CsA) es un péptido hidrofóbico, lipofílico, cíclico y de 11 aminoácidos, que se produce como un metabolito de la especie de hongos *Beauveria nivea*. Fue aislado por primera vez en 1970 del hongo *Tolypocladium inflatum Gams* por Borel, con el fin de usarse como tratamiento antimicótico. En 1976 se encontró que tenía efectos inmunosupresores y en 1979 se descubrió de forma fortuita su efecto en la psoriasis por Mueller y Hermann, durante un estudio piloto que investigaba la eficacia de este medicamento en artritis reumatoide y artritis psoriásica.

Actualmente, en el mundo, existen cuatro formulaciones disponibles:

1. La preparación original Sandimmune®
2. Una microemulsión, Neoral®, que se absorbe de forma más consistente y completa, disponible desde 1995
3. Gengraf®
4. Una ciclosporina modificada como genérico.

Según el Invima, la CsA es considerada como un medicamento de margen terapéutico estrecho. Está disponible en tabletas de 25 y 100 mg y suspensión de 100 mg/mL para administración por vía oral.

La CsA fue aprobada en 1997 por la FDA para su uso en pacientes con psoriasis, en dosis de 4 mg/kg/día, máximo por 1 año de duración de la terapia.

### 7.2.2.2 MECANISMO DE ACCIÓN

Su mecanismo de acción no está completamente claro; sin embargo, se sabe que actúa de forma selectiva en los linfocitos T ayudadores y, en menor proporción, en los linfocitos T supresores.

La ciclosporina se une a la ciclofilina, un integrante de la familia de proteínas intracitoplasmáticas llamadas *inmunofilinas*. Este complejo ciclosporina-ciclofilina bloquea la actividad de la fosfatasa de calcineurina, una fosfatasa serina/treonina dependiente de calcio/calmodulina. Como resultado de esta unión, la fosfatasa de calcineurina no puede realizar la desfosforilación del factor nuclear de células T activadas (NFAT). La función del NFAT es entrar al núcleo y unirse con su

contraparte intranuclear para convertirse en un factor de transcripción de citocinas proinflamatorias, como la IL-2, y disminución de los linfocitos CD4 y CD8 en la epidermis.

Otros mecanismos de acción de la CsA incluyen depleción de macrófagos en la epidermis y la dermis, inhibición de la activación de linfocitos T, NK, células presentadoras de抗igenos y mastocitos, e inhibición de la hiperproliferación de queratinocitos. Adicionalmente, inhibe la producción de IFN-γ, lo que lleva a la regulación en baja de la producción de las ICAM1, que reduce el paso de células inflamatorias a los tejidos, en este caso, la piel.

### 7.2.2.3 ABSORCIÓN, BIODISPONIBILIDAD Y POSOLOGÍA

Los niveles máximos en sangre de CsA se obtienen de 2 a 4 horas luego de su administración oral en cualquiera de sus dos presentaciones. Tiene un amplio volumen de distribución (13 L/kg) con unión a proteínas plasmáticas del 90 %. La vida media es de 6 a 24 horas en ausencia de enfermedad hepática; si esta se presenta, requiere ajuste de la dosis. La insuficiencia renal crónica, por el contrario, no altera el aclaramiento del medicamento.

Es metabolizada por la citocromo CYP3A4, que produce más de 30 metabolitos del medicamento, algunos de ellos activos.

La CsA no penetra las mucosas, pero sí el estrato córneo. La excreción es por vía biliar y materia fecal y solo el 6 % se excreta sin metabolizarse por la orina.

La dosis máxima para indicaciones dermatológicas es de 5 mg/kg/día; sin embargo, la aprobación de la FDA para psoriasis es de 4 mg/kg/día. La dosis se debe repartir en 2 administraciones al día. Se debe administrar siempre a la misma hora después de las comidas. La solución oral puede diluirse en jugo de manzana o de naranja, pero no de uva. Por su contenido de isoflavonoides, las uvas incrementan la biodisponibilidad del medicamento por interacción con los citocromos en el hígado.

No se recomienda usar las diferentes marcas disponibles de CsA de forma intercambiable. En caso de hacerse cambio entre ellas, la equivalencia en la dosis será de 1:1.

#### 7.2.2.4 CONTROL Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO

Se debe practicar un examen físico completo, con la toma inicial de la tensión arterial en dos mediciones por separado, y descartar lesiones malignas o premalignas de piel.

Los niveles de medición en sangre de la ciclosporina no son necesarios, excepto en niños y en aquellos que tomen más de 3 mg/kg/día durante un tiempo prolongado o a quienes se les vaya a adicionar otra terapia concomitante que altere el metabolismo hepático o aquellos que presenten enfermedad hepática.

En el embarazo, la ciclosporina pertenece a la categoría C de la FDA. No es mutágena ni teratógena, pero se ha informado retardo del crecimiento, aborto, preeclampsia, parto prematuro, bajo peso al nacer, morta-

lidad prenatal y posnatal. Se excreta en la leche y no se debe administrar durante la lactancia.

De los medicamentos orales, la ciclosporina es el único medicamento aprobado para la psoriasis durante el embarazo; no obstante, se debe considerar el balance riesgo-beneficio. No produce malformaciones, según los estudios publicados de pacientes con trasplantes. No hay reportes de alteraciones de la función renal en el feto *in utero*, pero se necesitan más reportes.

Todas las pacientes en edad fértil que vayan a recibir ciclosporina deben tener previamente una prueba negativa de embarazo y tomar terapia anticonceptiva. La ciclosporina puede reducir el efecto de los anticonceptivos que contienen progesterona. Si la paciente queda embarazada, se debe suspender el medicamento, considerar el riesgo-beneficio y reiniciar la administración con estrecha vigilancia (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Exámenes previos al inicio de la ciclosporina

Cuadro hemático
Pruebas de función renal:
-Nitrógeno ureico (BUN)
-Creatinina
-Uroanálisis
Pruebas de función hepática:
-Transaminasas (AST, ALT)
-Fosfatasa alcalina
-Bilirrubinas diferenciales
Electrólitos (Mg, K)
Ácido úrico
Anticuerpos para hepatitis B y C
Prueba de embarazo

**Exámenes de control con ciclosporina**

Cuadro hemático y recuento de plaquetas cada 2 meses
Pruebas de función renal:
- Creatinina: semana 1 y semana 3; luego, cada mes
- Tasa de filtración glomerular para aquellos que la tomen más de 1 año
Pruebas de función hepática cada 2 o 3 meses:
-Transaminasas (AST, ALT)
-Fosfatasa alcalina
-Bilirrubinas diferenciales
Prueba de tuberculina
Radiografía de tórax

### 7.2.2.5 EFECTOS SECUNDARIOS (TABLA 2)

#### 7.2.2.5.1 Nefrotoxicidad e hipertensión

Existen tres mecanismos de daño renal: afectación de la vasculatura renal, que se asocia con hipertensión arterial, disfunción tubular, que se traduce en alteración de los niveles de creatinina, y disfunción renal crónica acumulativa, que se da por fibrosis intersticial renal y atrofia tubular. Se ha informado hipertensión arterial en el 2 % al 15 % de los pacientes. Solo del 19 % al 24 % de los pacientes desarrolla daño renal, reversible con terapias cortas, pero irreversible en terapias a largo plazo. La ciclosporina aumenta los niveles de creatinina y reduce la depuración de creatinina en el 5 % al 30 % de los pacientes. La FDA no recomienda los tratamientos por más de 1 año. Si los valores de creatinina aumentan más del 25 % en dos ocasiones separadas por 15 días (aun en los límites normales), la dosis debe disminuirse en un 25 % y requiere nuevos controles semanales durante 1 mes. Si persiste la elevación, la dosis debe disminuirse nuevamente en un 25 %, con controles semanales por 1 mes. Si después de este esquema persiste el incremento, se debe suspender el medicamento. Si se presenta aumento de la tensión arterial por encima de 140/90 mm Hg en dos mediciones consecutivas, se debe iniciar terapia antihipertensiva o reforzar la dosis si el paciente ya recibía tratamiento de esta. Los medicamentos ideales para el manejo de la hipertensión asociada con la ciclosporina son los bloqueadores de los canales de calcio (amiodipino, nifedipino o isradipino). Los antagonistas del calcio (diltiazem, nicardipino y verapamilo) pueden aumentar los niveles de ciclosporina en la sangre. No se deben usar diuréticos tiacídicos, dado el riesgo de aumento de la nefrotoxicidad, mientras que los diuréticos ahorradores de potasio deben usarse con precaución, porque contribuyen a la hiperpotasemia que produce la ciclosporina.

#### 7.2.2.5.2 Cáncer de piel

La ciclosporina ha demostrado no ser genotóxica, pero, dependiendo de la dosis, promueve crecimiento tumoral e incremento de la producción de radicales libres de oxígeno y del factor transformante beta, e inhibición de la reparación del ADN. Por tanto, puede haber desarrollo de carcinomas escamocelulares, basocelulares, sarcoma de Kaposi y tumores anogenitales asociados con virus del papiloma humano. Esto se presenta especialmente en pacientes con más de 200 sesiones de PUVA. El riesgo de carcinoma escamocelular en pacientes que reciben ciclosporina y PUVA es igual al de los pacientes que reciben más de 200 sesiones de

PUVA; por tanto, se debe evitar el uso de ciclosporina en pacientes que hayan recibido fototerapia.

#### 7.2.2.5.3 Trastornos linfoproliferativos

Por ser una terapia inmunosupresora, puede llevar al desarrollo de trastornos linfoproliferativos cutáneos. La incidencia en condiciones dermatológicas es del 0,2 % versus 1 %-8 % en pacientes trasplantados.

#### 7.2.2.5.4 Aumento de los niveles de colesterol y de triglicéridos

Se debe recomendar una dieta baja en lípidos. En caso de dislipidemia, se debe reducir la dosis o descontinuar el medicamento según la condición o el riesgo del paciente. La ciclosporina puede reducir la depuración de lovastatina y aumentar la toxicidad muscular con miastenia, miositis o rabdomiólisis.

#### 7.2.2.5.5 Hipomagnesemia

Puede ser tratada con suplementos de magnesio, inicialmente con 200 mg/día, e ir aumentando la dosis en caso de necesidad.

#### 7.2.2.5.6 Hiperpotasemia

Al paciente se le debe recomendar una dieta baja en potasio y la ingestión de abundantes líquidos (2 a 3 litros diariamente). Si los síntomas no mejoran, la dosis debe disminuirse en 25 % y, en caso de no obtenerse respuesta, se debe suspender el medicamento.

#### 7.2.2.5.7 Transaminasas y bilirrubinas

Cuando el valor normal aumenta en 2 veces, se debe reducir la dosis en un 25 % y hacer un nuevo control en 1 mes. En caso de no obtenerse respuesta, se debe suspender el medicamento.

#### 7.2.2.5.8 Hiperplasia gingival

Se presenta en el 70 % de los casos. Deben recomendarse buenas medidas de higiene y si no mejora, reducir la dosis del medicamento o suspenderlo y realizar manejo concomitante por odontología.

#### 7.2.2.5.9 Gastrointestinales

Náuseas, dolor abdominal, vómito, anorexia y diarrea. El 30 % puede presentar hiperbilirrubinemia aislada, que no requiere tratamiento.

#### 7.2.2.5.10 Neurológicos

Cefalea, parestesias, temblor, disminución del umbral convulsivo, pseudotumor cerebral y letargia.

**7.2.2.5.11 Hipertricosis**

Aparece virtualmente en todos los pacientes a largo plazo y no se autorresuelve.

**7.2.2.5.12 Alteraciones cutáneas**

Reacción acneiforme, queratosis pilares, quistes de inclusión epidérmica e hiperplasia sebácea.

**7.2.2.5.13 Infecciones**

Son poco frecuentes en pacientes que reciben tratamientos con un curso menor de 1 año. En dosis de psoriasis, no se ha demostrado riesgo de reactivación de tuberculosis o infecciones oportunistas.

**7.2.2.5.14 Muscoloesqueléticas**

Dolor articular y muscular; osteoporosis.

**7.2.2.6 TABLA 2. EFECTOS SECUNDARIOS DE LA CICLOSPORINA**

Frecuentes	Ocasionales
Nefrotoxicidad e hipertensión	Hipomagnesemia Hiperuricemia Hiperpotasemia Hiperglicemia
Hipertrofia gingival	Convulsiones
Hipertrigliceridemia	Úlcera péptica
Temblor, astenia y fatiga	Anemia
Hipertricosis	

**7.2.2.7 INTERACCIONES**

Medicamentos que potencian la toxicidad renal	Medicamentos que aumentan los niveles de ciclosporina	Medicamentos que disminuyen los niveles de ciclosporina
AINE	Macrólidos, fluoroquinolonas, cefalosporinas y doxiciclina	Rifampicina
Aminoglucósidos	Warfarina	Anticonvulsivantes
Anfotericina B	Metoclopramida	Octreótido
Vancomicina	Ketoconazol	
Trimetoprim-sulfametoxazol	Ritonavir e indinavir	
Ranitidina y cimetidina	Diltiazem y verapamil	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

### 7.2.2.8 CONTRAINDICACIONES

Contraindicaciones para el uso de ciclosporina	
Absolutas	Relativas
• Compromiso de la función renal	• Terapias previas con arsénico o PUVA (más de 200 sesiones o 2000 J/cm <sup>2</sup> )
• Hipertensión arterial no controlada	• Enfermedad hepática
• Historia de tumores malignos (posibles excepciones, cáncer basocelular y escamocelular <i>in situ</i> )	• Hiperuricemia e hiperpotasemia
	• Terapias concomitantes con medicamentos nefrotóxicos o inmunosupresores sistémicos
	• Uso simultáneo con retinoides o terapia previa con retinoides
	• Embarazo y lactancia
	• Epilepsia
	• Vacuna con virus vivos o vivos atenuados
	• Hepatitis C
	• Hiperlipidemia
	• Infección por VIH

La ciclosporina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al medicamento, historia de neoplasia maligna sistémica (excepto el cáncer de piel no melanoma), hipertensión no controlada, insuficiencia renal, tratamientos previos con PUVA, infecciones no controladas y vacunación con vacunas vivas.

Se debe usar con precaución en pacientes ancianos, obesos, mujeres embarazadas y en inmunosuprimidos, y en terapias que interactúen con este medicamento. No está contraindicada en pacientes con esclerosis

múltiple, pero debe emplearse por corto tiempo. Está completamente contraindicada de manera concomitante con fototerapia.

En la literatura científica, se reporta la infección por hepatitis C como una contraindicación relativa para el uso de la ciclosporina, dado su efecto inmunosupresor. La inmunosupresión tiene una relación directa con el ARN del virus de la hepatitis C, que se relaciona con el grado de lesión hepática. La ciclosporina está contraindicada en pacientes positivos para el VIH.

## 7.2.3 Metotrexato

### 7.2.3.1 GENERALIDADES

El metotrexato es un antimetabolito del ácido fólico, inhibidor competitivo de la enzima dihidrofólico-reductasa, que cataliza la reducción del ácido dihidrofólico (FH<sub>2</sub>) en tetrahidrofólico (FH<sub>4</sub>) inhibiendo la síntesis y reparación del ADN y la replicación celular. En 1972, La FDA aprobó por primera vez la indicación de metotrexato para el tratamiento de la psoriasis. El metotrexato posee una triple acción: antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora.

El metotrexato interfiere en la vía metabólica del ácido fólico inhibiendo competitivamente la enzima dihidrofolato-reductasa y, por ende, su activación a ácido folínico. Esta inhibición impide la síntesis del ácido desoxitimidílico (dTDP), indispensable para la síntesis de ADN. Se ha propuesto que su principal mecanismo de acción (en dosis bajas) en la psoriasis y en otras enfermedades inflamatorias estaría determinado por la inducción de apoptosis en los linfocitos activados o por la inhibición de la activación y expresión de ciertas moléculas de adhesión por parte de estos.

El metotrexato está indicado en el tratamiento sistémico de la psoriasis moderada a grave, la psoriasis eritrodérmica, la psoriasis pustulosa generalizada, la palmoplantar y, muy especialmente, en artritis

psoriásica. Se indica como medicamento de rescate en pacientes con tratamiento biológico que presentan pérdida de eficacia o rebote, o en combinación con otros fármacos sistémicos, con el fin de mantener la eficacia o reducir los efectos secundarios de los fármacos que se combinan.

### 7.2.3.2 ABSORCIÓN, BIODISPONIBILIDAD Y POSOLOGÍA

Se puede administrar por vía oral, intramuscular o subcutánea, tiene rápida absorción gastrointestinal y los niveles pico en sangre se logran después de la ingesta; se puede consumir con los alimentos. El 50 % se une a proteínas plasmáticas y la fracción activa queda libre en el plasma. Tiene metabolismo intestinal y hepático y su excreción es renal.

El metotrexato está disponible en Colombia, en tabletas de 2,5 mg para consumo oral o en viales de 50 mg/2 mL para administración parenteral. El grupo recomienda el uso de 12,5 a 25 mg semanales, en intervalos de 12 horas o en dosis única. Se fracciona para disminuir los efectos gastrointestinales o puede usarse de forma parenteral. Se recomienda, además, el uso de ácido fólico concomitantemente, en una dosis entre 1 y 5 mg/día. Algunas guías recomiendan que la administración de ácido fólico no se realice el mismo día en el que el paciente recibe el metotrexato.

### 7.2.3.3 CONTROL Y SEGUIMIENTO

Exámenes previos al uso del metotrexato	
Cuadro hemático*	
Recuento de plaquetas*	
Pruebas de función renal*:	
• Nitrógeno ureico (BUN)	
• Creatinina	
• Depuración de creatinina en adultos	
Pruebas de función hepática*:	
• Transaminasas (AST; ALT)	
• Fosfatasa alcalina	
• Bilirrubinas diferenciales	
Albúmina	
Anticuerpos para hepatitis B y C	
Prueba de embarazo	
ELISA para VIH	
Prueba de tuberculina	
Radiografía de tórax	
*Estos exámenes se deben solicitar a los 7 y a los 14 días de haber iniciado el tratamiento o cuando se requiera hacer ajuste de la dosis.	
ELISA: enzimoinmunoanálisis de absorción enzimática.	

Exámenes de control con metotrexato
Cuadro hemático y recuento de plaquetas cada 2 a 4 semanas en los primeros meses; luego, cada 1 a 3 meses, dependiendo del recuento de leucocitos
Pruebas de función renal cada 2 o 3 meses:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nitrógeno ureico (BUN)</li> <li>• Creatinina</li> </ul>
Pruebas de función hepática cada 2 o 3 meses:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transaminasas (AST; ALT)</li> <li>• Fosfatasa alcalina</li> <li>• Bilirrubinas diferenciales</li> </ul>
Si el paciente tiene factores de riesgo de disfunción hepática, el perfil se debe solicitar cada 4 semanas, e incluir albúmina.

#### 7.2.3.4 EFECTOS ADVERSOS

La elevación de las enzimas hepáticas es uno de los efectos secundarios más frecuentes. Cuando esta elevación es mayor de 2 veces el valor normal, debe evaluarse frecuentemente; si excede 3 veces el valor normal, se debe considerar la disminución de la dosis, y si se encuentra 5 veces por encima del valor normal, se debe suspender la medicación. El aporte de ácido fólico entre 1 y 5 mg/día es fundamental para prevenir las posibles complicaciones (**Tabla 3**).

En la actualidad, se cuentan con otras pruebas diagnósticas para confirmar la fibrosis hepática, como la elastografía hepática por impulsos (FibroScan®) y los niveles de péptido de procolágeno III. No se recomienda el uso rutinario de biopsia hepática.

En caso de sobredosis comprobada ( $> 30$  mg) o ante la más mínima sospecha, se debe iniciar tratamiento

con folinato cálcico o ácido folínico (Leucovorin®, 20 mg) ( $10$  mg/ $m^2$ ), parenteral (intramuscular, intravenoso) u oral. Se debe determinar la creatinina sérica y la concentración de metotrexato tan rápidamente como sea posible. La hidratación y la alcalinización de la orina pueden evitar la precipitación del metotrexato y sus metabolitos en los riñones. En caso de sobredosis debida a disfunción renal, puede ser necesaria la hemodiálisis. Otros efectos adversos frecuentes son: cefalea, alopecia, estomatitis, glositis, náuseas y vómito, pancitopenia, neumonitis (idiosincrática, independientemente de la dosis), hiperuricemia, úlceras de piel y mucosas, falla renal y nefropatía.

El metotrexato está contraindicado durante el embarazo, y se recomienda el uso de métodos anticonceptivos durante toda la terapia y hasta 3 meses después de la última dosis, tanto en hombres como en mujeres.

**Tabla 3.** Factores de riesgo de toxicidad hepática

Consumo significativo de alcohol
Pruebas hepáticas anormales
Historia de enfermedad hepática o de hepatitis B y C
Historia familiar de enfermedad hepática hereditaria
Diabetes mellitus
Obesidad
Hiperlipidemia
Exposición a fármacos o químicos

### 7.2.3.5 CONTRAINDICACIONES

Contraindicaciones para el uso de metotrexato	
Absolutas	Relativas
• Embarazo o lactancia	• Alteración hepática
• Anemia, leucopenia o trombocitopenia	• Medicamentos hepatotóxicos
• Alcoholismo	• Infecciones activas crónicas (TB)
• Úlcera péptica aguda	• Deseo de embarazo
• Insuficiencia respiratoria importante	• Vacunación reciente con agentes vivos
• Inmunodeficiencia	• Úlcera gástrica activa
	• Obesidad (IMC > 30)
	• Diabetes
	• Hiperlipidemia
	• Hipoalbuminemia
	• Carencia o falta de ácido fólico
	• Pacientes no colaboradores
	• Edad avanzada

Precauciones especiales

Error en dosificación y en la toma del medicamento, riesgo hepático, hipoalbuminemia, insuficiencia renal, edad avanzada, gestación femenina y masculina.

IMC: índice de masa corporal.

### 7.2.3.6 INTERACCIONES

Medicamentos que aumentan los niveles de metotrexato	Medicamentos que incrementan la toxicidad hematológica	Medicamentos que aumentan la toxicidad hepática
Salicilato	Trimetoprim-sulfametoxazol, sulfonamidas	Retinoides sistémicos
AINE	Dapsona	Alcohol
Sulfonamidas, cloranfenicol		
Fenotiacinas		
Tetraciclinas		
Fenitoína		

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

## 7.2.4 Fototerapia

En la última década, la fototerapia ha desempeñado un papel importante en las enfermedades dermatológicas. A mediados del siglo XX, hubo nuevos progresos y su uso se amplió a otras enfermedades cutáneas. La psoriasis continúa como una de las principales indicaciones de la terapia con luz, y aún en la era de la terapia biológica, por su utilidad y eficacia sigue siendo demostrada como una terapia costo-efectiva para el tratamiento de la psoriasis. El dermatólogo es el único de los médicos que está en capacidad de manejar y seguir adecuadamente al paciente con este tratamiento.

### 7.2.4.1 MECANISMO DE ACCIÓN

La fototerapia trabaja según los grados de penetración y este es el factor más importante. La luz ultravioleta B (UVB) llega a la epidermis y a la dermis superior, mientras que la luz ultra violeta A (UVA) penetra toda la dermis. La UVB actúa sobre las células epidérmicas y de la unión dermoepidérmica, mientras que la UVA afecta a las de la epidermis y los componentes dérmicos, especialmente los vasos sanguíneos. Cuando la luz penetra la piel, actúa directamente sobre el cromóforo, que, en este caso, es el ADN nuclear, formando fotoproductos que causan daño directo del ADN y, en consecuencia, generan apoptosis. Las células blancas son los queratinocitos, las células inmunes circulantes, los fibroblastos y las células endoteliales. Los efectos tardíos incluyen la producción de prostaglandinas antiinflamatorias y citocinas, que produce inmunosupresión local y sistémica, alteraciones de la expresión de citocinas y arresto del ciclo celular, que, a su vez, lleva a supresión de la enfermedad. La IL-17A, el FNT-α, la IL-6m y los niveles de ARN en las células mononucleares periféricas circulantes, así como las IL-17, IL-22, IL-23, IL-8 e IL-31, disminuyen considerablemente después de su exposición a UVB y UVA.

Existen varias longitudes de onda de la luz ultravioleta. En cuanto a las más empleadas, está la luz ultravioleta B de banda estrecha (NB-UVB), con un espectro de acción de 311-312 nm, que ha demostrado ser más eficaz que las otras longitudes de onda de la UVB y que es la más utilizada en psoriasis.

El láser excimérico, que corresponde a dímeros excitados, es una tecnología relativamente nueva, con una longitud de onda de 308 nm en el espectro de la UVB. Está disponible como lámparas o láser, que dirige un rayo de luz directamente sobre la lesión y actúa solo sobre la piel afectada, sin comprometer la piel sana, lo que permite el uso de altas dosis. En los Estados Unidos, su uso está aprobado en psoriasis.

La UVA está en el espectro de 320 a 400 nm y se subdivide en dos partes: UVA1 (340-400 nm) y UVA2 (320-340 nm). La razón por la que se subdivide es porque la UVA2 cercana a la UVB produce eritema, inmunomodulación y photocarcinogénesis. La UVA1 penetra más profundamente la piel, produce menos eritema que la UVB y el paciente puede tolerar mayores dosis. La UVA1 produce apoptosis de las células T infiltradas en la piel e inducción de la expresión de la colagenasa 1 en los fibroblastos dérmicos y depleción de las células T. Cuando la UVA se combina con psoralenos, se le llama *fotoquimioterapia*, que aumenta sus efectos fototóxicos e inmunosupresores, la alteración de citocinas y la apoptosis de linfocitos e induce a la melanogénesis.

Los efectos secundarios agudos más frecuentes de la fototerapia UVB incluyen quemaduras y reacciones fototóxicas, que aparecen, generalmente, 24 horas después de la exposición, así como erupciones polimórficas lumínicas y fotosensibilidad inducida por fármacos. Los efectos crónicos incluyen lentigos, fotoenvejecimiento, lesiones precancerosas y cáncer de piel. La UVA, en especial la 1, causa hiperpigmentación, eritema, prurito y resequedad. Otros efectos incluyen reactivación del herpes simple, erupciones polimorfas solares (o lumínicas) y fotodaño. El efecto secundario más temido es la aparición de cáncer de piel, especialmente de carcinoma escamocelular, aunque es menos frecuente con la UVA1 que con la UVA o PUVA.

### 7.2.4.2 INDICACIONES

La fototerapia permanece como la única opción de tratamiento en aquellos pacientes que no toleran medicamentos sistémicos por sus comorbilidades de base, toxicidades previas, interacciones medicamentosas o ineficacia de las medicaciones sistémicas. Los inconvenientes que presenta la fototerapia hacen referencia al tiempo de desplazamiento al sitio de aplicación, el número de veces por semana que debe asistir el paciente a las terapias y la poca disponibilidad del tratamiento, sobre todo en ciudades pequeñas y áreas rurales del país, donde los centros de fototerapia son escasos o no hay. Entre las limitaciones que presenta la fototerapia en Colombia se encuentra la disponibilidad de tiempo y la cercanía de las unidades de fototerapia. Es frecuente que muchos pacientes deban recorrer largas distancias para acceder a la fotoquimioterapia y dadas las condiciones socioeconómicas de nuestra población, es posible que si bien esté indicada, la fototerapia sea impracticable para algunos de nuestros pacientes.

## 7.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO NO BIOLÓGICO MÁS INDICADO EN ADULTOS CON PSORIASIS MODERADA A GRAVE

7.3.1 **Pregunta 2.** ¿Cuál es el tratamiento farmacológico no biológico más indicado en adultos con psoriasis moderada a grave?

7.3.2 **Recomendaciones**

2	<p><b>Se recomienda el uso de ciclosporina en dosis de 2,5 a 5 mg/kg/día en el manejo de la psoriasis moderada a grave en adultos.</b></p> <p><b>Nota: el tiempo de tratamiento sistémico con ciclosporina no debe ser superior a 1 año, dado el riesgo de nefotoxicidad y carcinoma escamocelular.</b></p> <p><i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)</i></p>
3	<p><b>Se recomienda el uso de acitretín en dosis de 0,3 a 1 mg/kg/día en el manejo de la psoriasis moderada a grave en adultos.</b></p> <p><i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja)</i></p>
4	<p><b>Se recomienda el uso de metotrexato en dosis incrementales de 7,5 a 25 mg semanales en el manejo de la psoriasis moderada a grave en adultos.</b></p> <p><i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja)</i></p>
PBP ✓	<p><b>Se debe suplementar a los pacientes con ácido fólico de 1 a 5 mg/día en los días que no se administre metotrexato para la prevención de efectos adversos gastrointestinales.</b></p>
PBP ✓	<p><b>La elección del medicamento no biológico debe basarse en las alternativas disponibles, el historial terapéutico, el perfil de efectos adversos y las preferencias del paciente.</b></p>

### 7.3.3 Resumen de la evidencia

#### 7.3.3.1 ACITRETÍN

##### 7.3.3.1.1 Acitretín versus placebo

Una revisión sistemática, incluida en la guía de manejo de psoriasis desarrollada por NICE<sup>(2)</sup> (AGREE metodológico), evaluó la eficacia y seguridad del uso del acitretín comparado con placebo, para el tratamiento de psoriasis. Los desenlaces de eficacia incluidos fueron PASI 75, puntaje PASI final y modificación del PASI. Como eventos adversos se incluyeron queilitis, pérdida de cabello, aumento de los triglicéridos, de las enzimas hepáticas y del colesterol, abandono del tratamiento por toxicidad y eventos adversos.

El grupo desarrollador encontró diferencias significativas en el PASI 75 con la administración de acitretín en 50 mg (2 estudios; RR: 2,7; IC 95 %: 1,26 a 5,81), riesgo de queilitis con todos los esquemas de administración (10 mg: 2 estudios; RR: 2,75; IC 95 %: 1,39 a 5,44; 25 mg: 2 estudios; RR: 3,06; IC 95 %: 1,66 a 5,66; 50 mg: 2 estudios; RR: 3,45; IC 95 %: 1,92 a 6,2; y 75 mg: 1 estudio; RR: 3,2; IC 95 %: 1,09 a 9,36; seguimiento de 8 semanas) y el riesgo de pérdida de cabello con la administración de acitretín en 50 mg (1 estudio; RR: 7,5; IC 95 %: 1,97 a 28,61; seguimiento de 6 meses). No se encontraron diferencias en todos los esquemas de administración en el incremento de enzimas hepáticas, triglicéridos, colesterol, el abandono por toxicidad, la mejoría en el puntaje PASI o el PASI final o la frecuencia de eventos adversos.

##### 7.3.3.1.2 Acitretín versus etretinato

Una revisión sistemática de la literatura<sup>(3)</sup> (AMSTAR 7/11) evaluó la eficacia de medicamentos no biológicos orales en el tratamiento de la psoriasis. En cuanto a las comparaciones incluidas, estuvo la de acitretín versus etretinato, y como desenlace de eficacia se incluyó la reducción de más del 75 % en el puntaje PASI o la remisión total.

La revisión encontró 6 ensayos clínicos para esta comparación, ninguno de los cuales halló diferencias estadísticamente significativas en la mejoría clínica (DR: -0,05; IC 95 %: -0,13 a 0,02).

#### 7.3.3.2 CICLOSPORINA

Una revisión sistemática, incluida en la guía de manejo de psoriasis desarrollada por NICE<sup>(2)</sup> (AGREE metodológico), evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento con ciclosporina comparado con placebo en el manejo

de la psoriasis. Los desenlaces de eficacia incluidos fueron aclaramiento, PASI 75, PASI 50 y modificación del PASI. Como eventos adversos se evaluaron hipertensión y abandono del tratamiento por toxicidad.

El grupo desarrollador encontró diferencias significativas para la remisión de la enfermedad con la administración de 3, 5 y 7,5 mg de ciclosporina (3 mg: 1 estudio; RR: 19; IC 95 %: 1,17 a 309,77; 5 mg: 1 estudio; RR: 33,43; IC 95 %: 2,11 a 530; 7,5 mg: 1 estudio; RR: 40,63; IC 95 %: 2,58 a 640,1; seguimiento de 8 semanas) en el PASI 75, con la administración de ciclosporina en 2,5 a 3 y 5 mg (2,5 a 3 mg: 2 estudios; RR: 6,24; IC 95 %: 1,94 a 20,11; 5 mg: 1 estudio; RR: 15; IC 95 %: 2,13 a 105,79; seguimiento de 8 semanas), en el PASI 50 (2,5 a 7 mg: 2 estudios; RR: 12,97; IC 95 %: 2,77 a 60,81) y en el cambio del puntaje PASI con la administración de ciclosporina en 3 a 5 mg (valores resumidos no reportados;  $p < 0,01$ ). No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de hipertensión y el abandono por toxicidad.

#### 7.3.3.3 METOTREXATO

##### 7.3.3.3.1 Metotrexato comparado con placebo

Una revisión sistemática, incluida en la guía de manejo de psoriasis desarrollada por NICE<sup>(2)</sup> (AGREE metodológico), evaluó la eficacia y la seguridad del metotrexato administrado en dosis incremental de 7,5 a 25 mg semanales, comparado con placebo en pacientes adultos con psoriasis. Los desenlaces de eficacia incluidos fueron PASI 90, aclaramiento, PASI 75, PASI 50 y modificación del PASI. Como desenlaces de seguridad se incluyeron eventos adversos, abandono del tratamiento por toxicidad y elevación de las enzimas hepáticas.

El grupo desarrollador encontró diferencias estadísticamente significativas en la remisión de la enfermedad (1 estudio; RR: 2,75; IC 95 %: 1,23 a 6,14), el PASI 75 (2 estudios; RR: 2,26; IC 95 %: 1,34 a 3,83), el PASI 50 (RR: 2,33; IC 95 %: 1,58 a 3,43) y diferencias en el puntaje PASI (diferencia de medias: -6,69; IC 95 %: -9,48 a -3,90), sin observar diferencias en el PASI 90, la frecuencia de eventos adversos serios, el abandono del tratamiento por toxicidad y el incremento de las enzimas hepáticas.

##### 7.3.3.3.2 Metotrexato comparado con ciclosporina

Con base en los tres ensayos clínicos<sup>(3-5)</sup> provistos por la guía de práctica clínica para el manejo de la psoriasis desarrollada por NICE<sup>(2)</sup> (AGREE metodológico), se evaluó la eficacia y la seguridad del metotrexato administrado en dosis incremental de 7,5 a 25 mg semanales, comparado con ciclosporina (dosis no espe-

cificada) en pacientes adultos con psoriasis. Los desenlaces de eficacia incluidos fueron PASI 90 y PASI 75. Como desenlaces de seguridad, se evaluó la elevación de las enzimas hepáticas y de los valores de creatinina. El rango de seguimiento incluido para la comparación fue de 12 a 17 semanas.

De acuerdo con la información provista, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del metotrexato en el PASI 75 (2 estudios; RR: 0,68; IC 95 %: 0,51 a 0,91) y en la elevación de las enzimas hepáticas (DR: 0,20; IC 95 %: 0,12 a 0,28). No se encontraron diferencias en el PASI 90 y fue imposible realizar la estimación de la asociación para la elevación de los valores de creatinina (metotrexato: 0/50; ciclosporina: 8/50).

#### **7.3.3.4 FOTOTERAPIA UVA Y FOTOTERAPIA UVB**

Una revisión sistemática<sup>(6)</sup> (AMSTAR 11/11) evaluó la eficacia y la seguridad de la fototerapia NB-UVB comparada con PUVA oral, en baño y tópica, en pacientes adultos con psoriasis. Como desenlaces principales, la revisión incluyó: mejoría global, PASI 75, abandono del tratamiento por eventos adversos y actividad mínima residual (aclaramiento); como desenlaces secundarios, se incluyeron: calidad de vida, evaluación clínica

global, dosis UV acumulada para alcanzar la actividad mínima, duración de la actividad mínima residual, reducción del puntaje PASI, tiempo para alcanzar el PASI 75, tasa de recaída, duración de la remisión, abandono del tratamiento por pobre respuesta, mejoría clínica, reducción de las células T periféricas, tolerabilidad y frecuencia de eventos adversos.

Para la comparación de la fototerapia UVB *versus* PUVA oral, se encontró que la calidad de vida fue significativamente mejor en el grupo que recibió PUVA (1 estudio; prueba de Mann-Whitney: Z = -2,4; p = 0,02), además de presentar una menor tasa de abandono por pobre respuesta (1 estudio; UVB *versus* PUVA: RR: 4,80; IC 95 %: 1,48 a 15,57). No hubo diferencias significativas en el PASI 75, el abandono del tratamiento por eventos adversos, la actividad mínima residual, la dosis UV acumulada para alcanzar la actividad mínima residual, el tiempo para alcanzar la actividad mínima, el tiempo para alcanzar el PASI 75, la tasa de recaída, la duración de la remisión y la frecuencia de eventos adversos. No se encontraron reportes para la mejoría global, la evaluación global clínica, la reducción del puntaje PASI, la mejoría clínica, la reducción de las células y periféricas y la tolerabilidad.

## **7.4 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO MÁS INDICADO EN PACIENTES CON PSORIASIS O ARTRITIS PSORIÁSICA**

**7.4.1 Pregunta 3.** ¿Cuál es el tratamiento no farmacológico más indicado en pacientes con psoriasis o artritis psoriásica?

**7.4.2 Recomendaciones**

5	<p><b>Se recomienda la implementación de estilos de vida saludables (dieta y ejercicio) que contribuyan a la pérdida de peso, para la reducción de la gravedad de la enfermedad en pacientes adultos con obesidad y psoriasis moderada a grave.</b></p> <p><i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)</i></p>
6	<p><b>No se sugiere practicar la amigdalectomía en los pacientes con psoriasis moderada a grave.</b></p> <p><i>(Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia muy baja)</i></p>

### 7.4.3 Resumen de la evidencia

Se pudo recoger información para los desenlaces de pérdida de peso a través de los cambios en el estilo de vida (incluida la dieta hipocalórica) y de amigdalectomía. No se pudo obtener información respecto a cirugía bariátrica y terapia física. En cuanto a la fisioterapia, la única revisión sistemática obtenida es de dudosa calidad metodológica, por lo que no se elaboraron recomendaciones con base en esta.

Se resalta la revisión sistemática y metaanálisis de Upala<sup>(7)</sup>, que evaluó los efectos de los cambios terapéuticos en el estilo de vida sobre desenlaces clínicos críticos en pacientes con sobrepeso (es decir, con preobesidad y obesidad) y psoriasis. Esta revisión sistemática es de excelente calidad (AMSTAR 11/11) y mostró que las intervenciones en el estilo de vida, como la dieta, la restricción calórica o el ejercicio, pueden beneficiar a los pacientes con psoriasis y sobrepeso. En concreto, este tipo de intervención puede aumentar la posibilidad de alcanzar un 75 % de reducción en el PASI (OR: 2,92; IC 95 %: 1,39 a 6,13) estadísticamente significativa. Asimismo, hay una mayor reducción del

PASI en pacientes bajo esta intervención con respecto a los controles, con una diferencia media conjunta de -2,49 (IC 95 %: -3,90 a -1,08).

Todos estos hallazgos tienen una calidad de la evidencia moderada. Por tanto, se recomiendan las intervenciones en el estilo de vida en pacientes con sobrepeso y psoriasis, para la disminución de su peso corporal.

En cuanto a la amigdalectomía, la revisión sistemática y metaanálisis de Rachakonda<sup>(8)</sup>, que es de buena calidad (AMSTAR 8/10), muestra que la evidencia encontrada es de baja calidad para un ensayo clínico controlado y de muy baja calidad para estudios observacionales. Para estos estudios, los desenlaces no se metaanalizan (en parte porque no se definen explícitamente), pero demuestran que esta intervención puede ser una opción potencial en pacientes con psoriasis recalcitrante y con episodios de amigdalitis, ya que aquellos grupos con la intervención exhiben una tendencia a la mejoría de su puntaje PASI o a la mejoría clínica con respecto a los grupos control.

## 7.5 TRATAMIENTO TÓPICO COMBINADO CON EL TRATAMIENTO SISTÉMICO EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA A GRAVE

**7.5.1 Pregunta 4.** ¿Es eficaz el tratamiento tópico combinado con el tratamiento sistémico en pacientes con psoriasis moderada a grave?

**7.5.2 Recomendación**

7

**Se recomienda la combinación de ciclosporina en 2 mg/kg/día más calcipotriol en 50 µg/g y dipropionato de betametasona en 0,5 mg/g como tratamiento de inducción en pacientes adultos con psoriasis moderada a grave.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)*

### 7.5.3 Resumen de la evidencia

La evidencia para responder a esta pregunta fue obtenida a partir de una búsqueda sistemática de GPC. La primera guía corresponde a la guía europea sobre el tratamiento sistémico de la psoriasis *vulgaris*, publicada en su primera versión en 2009 y actualizada en 2015<sup>(9)</sup>. Esta guía incluye las comparaciones entre acitretín *versus* acitretín más calcipotriol en 50 µg/g, 2 veces al día; ciclosporina en 2 mg/kg/día más calcipotriol en 50 µg/g, 2 veces al día *versus* ciclosporina en 2 mg/kg/día; y ciclosporina en 2 mg/kg/día más calcipotriol en 50 µg/g y dipropionato de betametasona en 0,5 mg/g *versus* ciclosporina en 2 mg/kg/día.

La segunda guía fue realizada por el grupo desarrollador de las guías NICE, publicada en 2012 y denominada “*Psoriasis Assessment and Management of Psoriasis*”<sup>(2)</sup>. Esta guía evaluó las combinaciones de fototerapia NB-UVB más vitamina D análoga *versus* vitamina D análoga sola; fototerapia BB-UVB más calcipotriol *versus* calcipotriol; NB-UVB más calcipotriol *versus* NB-UVB más placebo; y vitamina D o vitamina D análoga más BB-UVB *versus* placebo más BB-UVB.

Debido a que estas guías no incluyen la totalidad de las comparaciones de interés, se realizó una búsqueda de evidencia dirigida a obtener revisiones sistemáticas de la literatura.

Dos revisiones fueron obtenidas a partir de esta búsqueda, con resultados para las comparaciones de interés. Busard, en 2014<sup>(10)</sup>, reportó desenlaces para las comparaciones entre acitretín más calcitriol *versus* acitretín y entre UVB más calcitriol *versus* UVB más placebo. Bailey, en 2012<sup>(11)</sup>, aunque no reporta desenlaces nuevos, provee las fuentes para las comparaciones entre fluocinonida más BB-UVB *versus* placebo más BB-UVB; propionato de clobetasol más BB-UVB *versus* placebo más BB-UVB; tazaroteno más BB-UVB *versus* vehículo más BB-UVB; y calcipotriol más fototerapia PUVA *versus* placebo más PUVA.

Con el objetivo de explorar otras comparaciones no incluidas en las GPC ni en las revisiones, se realizó una búsqueda sistemática de ensayos primarios.

La calidad metodológica de las revisiones fue evaluada mediante la herramienta AMSTAR. Las dos revisiones sistemáticas cumplieron con el estándar mínimo de calidad (puntaje de 7/11). La revisión de Busard<sup>(10)</sup> obtuvo una calificación de 8/9, ya que dos criterios

no aplicaron a su evaluación, por lo que faltó únicamente el listado de los estudios excluidos. La revisión de Bailey<sup>(11)</sup> obtuvo un puntaje de 7/11, principalmente por no reportar el listado de los estudios excluidos y la búsqueda de literatura gris, pero, más importante, por no reportar la calidad metodológica de los estudios incluidos y, por tanto, la formulación de las conclusiones en ausencia de este criterio, por lo que fue necesario evaluar de manera independiente cada ensayo clínico incluido.

Los cinco ensayos clínicos obtenidos a partir de esta revisión y que reportan desenlaces para las comparaciones de interés de la presente guía fueron obtenidos en texto completo y evaluados metodológicamente con la herramienta de Cochrane, excepto un reporte que no pudo ser obtenido, correspondiente al análisis de la comparación entre un corticosteroide (propionato de clobetasol) más BB-UVB *versus* placebo más BB-UVB, publicado en 1984<sup>(12)</sup>.

Los ensayos obtenidos fueron evaluados en texto completo. Todos los estudios reportaron riesgo de sesgo moderado por problemas relacionados con la financiación por parte de los laboratorios que producen los medicamentos en evaluación<sup>(13-16)</sup>, especificación del método empleado para la aleatorización<sup>(13)</sup> y alto riesgo de sesgo de detección por el no cegamiento de los evaluadores frente a los desenlaces subjetivos<sup>(14)</sup>. Otro ensayo mostró alto riesgo de sesgo por ausencia en la descripción del método de aleatorización y ocultamiento de la asignación, falta de cegamiento de evaluadores frente a los desenlaces subjetivos y por ausencia de información sobre la completitud de desenlaces reportados<sup>(16)</sup>.

A continuación, se describe la evidencia de cada uno de los documentos para resolver esta pregunta de investigación.

#### 7.5.3.1 EUROPEAN S3-GUIDELINES ON THE SYSTEMIC TREATMENT OF PSORIASIS VULGARIS - UPDATE 2015

Esta guía fue desarrollada en La Charité Universidad de Medicina, en Berlín, Alemania, e incluye resultados para tres desenlaces relacionados con la combinación de tratamiento sistémico y tópico<sup>(9)</sup>.

En cuanto a la combinación de acitretín más calcipotriol tópico en 50 µg/g, 2 veces al día, comparada con acitretín solo, se reportan resultados para los desenlaces de evaluación global efectuada por el médico (PGA) en el período de inducción y a largo plazo,

abandonos por eventos adversos y tiempo hasta la reducción del 25 % del promedio inicial del PASI. En términos generales, se encontró que, con respecto al acitretín solo, la combinación es superior en cuanto al PGA para el aclaramiento total/parcial en el período de inducción (RR: 0,61; IC 95 %: 0,43 a 0,86), con una calidad de evidencia baja. En los demás desenlaces, no existe evidencia suficiente ni significativa para emitir conclusiones, pero parece ser que la combinación es más rápida que la monoterapia respecto al inicio de la acción (*1,6 versus 3,4 semanas*), con muy baja calidad de la evidencia. Dado que la evidencia es insuficiente, no se emiten recomendaciones a favor o en contra del acitretín como monoterapia y se sugiere el uso de dosis bajas (20-30 mg/día) con respecto a la tolerabilidad y de dosis altas (> 30 mg/día) con respecto a la eficacia.

Para la comparación de ciclosporina en 2 mg/kg/día más calcipotriol en 50 µg/g/día *versus* ciclosporina en 2 mg/kg/día, se reportan resultados para los desenlaces de abandonos debidos a eventos adversos en el período de inducción, en el que no se encontraron diferencias significativas (RR: 0,49; IC 95 %: 0,05 a 5,11) entre la combinación y la monoterapia (baja calidad), y para el tiempo hasta el inicio de la acción (reducción del 25 % del promedio del PASI inicial), que fue similar entre las comparaciones (muy baja calidad).

En relación con la última comparación informada entre ciclosporina en 2 mg/kg/día más calcipotriol en 50 µg/g y dipropionato de betametasona en 0,5 mg/g *versus* ciclosporina en 2 mg/kg/día, se reporta superioridad de la combinación en los desenlaces de PASI 75 en inducción (RR: 2,36; IC 95 %: 1,45 a 3,86), PASI 90 en inducción (RR: 3,0; IC 95 %: 1,61 a 5,58), puntaje final de PASI en inducción (DM: -7,4; IC 95 %: -8,68 a -6,12) y PGA aclaramiento parcial (excelente) en inducción (RR: 6,0; IC 95 %: 2,37 a 15,2), todos con calidad de evidencia moderada, así como tiempos más cortos de inicio de acción en el grupo de la combinación con muy baja calidad. En relación con los desenlaces de seguridad, no se informaron eventos adversos en ninguno de los brazos de comparación (muy baja calidad).

### **7.5.3.2 PSORIASIS ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF PSORIASIS**

Esta guía fue desarrollada por el grupo NICE, comisionado por el NCGC, y publicada en 2012<sup>(2)</sup>. Reporta cuatro desenlaces relacionados con la terapia sistémica combinada con tópicos.

Para la comparación de NB-UVB más vitamina D aná-

loga *versus* vitamina D análoga sola, se informan resultados significativamente mejores para la combinación en PASI 50 a los 3 meses (RR: 2; IC 95 %: 1,02 a 3,91) y en reducción promedio en PASI a los 3 meses (DM: 1,98; IC 95 %: 0,82 a 3,91), ambos con muy baja calidad. No se encontraron diferencias significativas en los desenlaces de PASI 100 a los 3 meses ni en pérdidas debidas a eventos adversos, también con muy baja calidad. El promedio de PASI a los 3 meses fue significativamente mayor con la terapia combinada con calcipotriol en comparación con calcipotriol solo y significativamente menor con la terapia combinada con tacalcitol en comparación con tacalcitol solo (muy baja calidad).

En la comparación de BB-UVB más calcipotriol *versus* calcipotriol, no se encontraron diferencias significativas en relación con el desenlace de aclaramiento a las 8 semanas.

Al comparar NB-UVB más calcipotriol *versus* NB-UVB más placebo, los desenlaces de aclaramiento a las 6 semanas, el porcentaje de cambio en el PASI, el cambio en el PASI a las 6,7 semanas o 20 sesiones, el cambio en el PASI a los 3 meses, el número medio de tratamientos en tronco y extremidades a las 6 semanas, el número medio de tratamientos con UVB a las 6,7 semanas, las quemaduras leves a moderadas a las 6 semanas y los abandonos por eventos adversos a las 6-6,7 semanas no mostraron diferencias significativas en la combinación, en relación con la monoterapia, todos con muy baja calidad, excepto el número medio de tratamientos UVB, que tuvo una calidad alta. Sin embargo, se reportó un análisis adicional de PASI promedio, que mejora significativamente con la combinación.

La comparación de vitamina D o vitamina D análoga más BB-UVB *versus* placebo más BB-UVB reportó diferencias significativas en los desenlaces de aclaramiento total o parcial según la IAGI a las 8 semanas (RR: 2,16; IC 95 %: 1,17 a 3,98), con calidad moderada, número de tratamientos UV para el aclaramiento a los 3 meses (RR: 3,66; IC 95 %: 2,16 a 6,2) y número de tratamientos UV para modificar la PASI 80 a los 3 meses (RR: 2,59; IC 95 %: 1,71 a 3,92), ambos con baja calidad a favor de la terapia combinada. Los desenlaces de aclaramiento a los 3 meses, la modificación del PASI 80 excluyendo la cabeza a los 3 meses, el porcentaje de cambio en PASI modificado a los 3 meses, la tasa de recaída postratamiento entre respondedores, la quemadura-eritema-prurito a los 3 meses y los abandonos debidos a eventos adversos a las 8 semanas no mostraron diferencias significativas en la combinación,

en relación con la monoterapia, con baja y muy baja calidad. El porcentaje de cambio en PASI modificado a las 8 semanas fue mayor con calcitriol comparado con placebo en la combinación.

### **7.5.3.3 COMBINED USE OF SYSTEMIC AGENTS FOR PSORIASIS. A SYSTEMATIC REVIEW**

La revisión sistemática de Busard y colaboradores <sup>(10)</sup> fue realizada en Holanda y tuvo como objetivos resumir y evaluar críticamente la evidencia sobre eficacia y seguridad de la terapia combinada con agentes sistémicos en la psoriasis en placa.

En relación con el tratamiento combinado entre sistémicos y tópicos, se reportan desenlaces para la comparación de acitretín más calcitriol *versus* acitretín. Se informó un cambio promedio en el PASI de 4,6 a favor de la combinación, sin diferencias en la proporción de eventos adversos, con calidad muy baja en ambos desenlaces.

En la comparación de UVB más calcitriol y UVB más placebo, se reportó el desenlace de cambio promedio en el PASI a 5 semanas, sin diferencias significativas entre la combinación y la monoterapia.

### **7.5.3.4 COMBINATION TREATMENTS FOR PSORIASIS. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

Esta revisión fue realizada en EE. UU. por Bailey y colaboradores y publicada en 2012 <sup>(11)</sup>. El objetivo fue resumir el estado actual de la evidencia para la combinación de terapias tópicas y sistémicas para psoriasis moderada a grave. Aunque no informó resultados para comparaciones ya presentadas, esta revisión fue útil para la identificación de estudios primarios que reportaron comparaciones de interés no incluidas previamente. De este modo, cinco estudios primarios fueron identificados, de los que solamente se recuperaron cuatro, ya que el estudio que muestra resultados sobre la comparación de corticosteroide (propionato de clorbetasol) más BB-UVB *versus* placebo más BB-UVB no estaba disponible.

#### **7.5.3.4.1 Ensayos clínicos**

El primer estudio <sup>(15)</sup> reportó resultados sobre la comparación de fluocinonida más BB-UVB *versus* placebo más BB-UVB en relación con el tiempo para el aclaramiento y la duración de la remisión después del aclaramiento. Con calidad de evidencia moderada, informó que no se encontraron diferencias significativas en relación con el porcentaje de cumplimiento del protocolo, el

porcentaje de respuesta al tratamiento, el tiempo de respuesta, el número de tratamientos, la dosis de UVB requerida o el tiempo de remisión; sin embargo, con un valor de significancia del 10 %, el tiempo de remisión es superior en el grupo de la combinación, donde se espera que, en 6 meses después del aclaramiento, el 62 % de los pacientes en monoterapia presente falla, en comparación con el 42 % en el grupo de combinación ( $p < 0,1$ ).

La segunda comparación obtenida a partir de un estudio primario <sup>(13)</sup> fue en relación con el tazaroteno más BB-UVB *versus* vehículo más BB-UVB *versus* BB-UVB en monoterapia. El estudio reportó diferencias significativas en el desenlace de respuesta global de al menos el 50 % a los 14 días a favor de la combinación (29,4 %), tanto en relación con el placebo más BB-UVB (5,9 %) como en relación con la monoterapia (0 %), con una  $p < 0,01$ , siendo también esta respuesta más rápida en el grupo de la combinación (25 días) que en el grupo del placebo más BB-UVB (39 días) y que en el grupo de la monoterapia (53 días). La respuesta global del 75 % o mejor fue superior en el grupo de la combinación que en el grupo del placebo más BB-UVB o de la monoterapia (81,82 %, 68 % y 50 %, respectivamente;  $p < 0,05$ ), así como el tiempo mediano a la respuesta ( $p < 0,05$ ). La combinación de tazaroteno más BB-UVB mostró también superioridad significativa *versus* placebo más BB-UVB y monoterapia en los desenlaces de reducción de la elevación de la placa, porcentaje de cambio en descamación y exposición media acumulada a luz UVB para alcanzar un 50 % en respuesta global. No se encontraron diferencias en cuanto a la aparición de eritema; con respecto a la tolerabilidad, se informaron eventos adversos típicos leves asociados con el tratamiento con retinoides en el grupo de tazaroteno y relacionados con la fototerapia en el grupo del placebo. Todos los desenlaces presentaron calidad de la evidencia moderada.

Otro estudio evaluó la combinación de metotrexato más calcipotriol en comparación con metotrexato más vehículo <sup>(14)</sup>. Los resultados reportados muestran diferencias significativas a favor de la combinación con calcipotriol en los desenlaces de cambios en la extensión, medidos con el índice de severidad de psoriasis modificado (MPSS) ( $p = 0,031$ ), mediana de tiempo para la recaída ( $p < 0,001$ ), cantidad de metotrexato necesaria ( $p < 0,001$ ) y dosis promedio semanal de metotrexato (DM: -3,4; IC 95 %: -5,5 a -1,3;  $p = 0,002$ ). No se encontraron diferencias significativas relacionadas con la valoración global de la eficacia realizada por el inves-

tigador ni en la realizada por el paciente ( $p = 0,068$  y  $p = 0,082$ , respectivamente); tampoco se encontraron diferencias en la proporción de pacientes con eventos adversos ( $p = 0,8$ ). La calidad de la evidencia fue moderada para todos los desenlaces.

La comparación entre calcipotriol más PUVA versus placebo más PUVA fue evaluada por Torras y colaboradores<sup>(16)</sup>, quienes informaron resultados significativamente mejores a favor de la combinación con calcipotriol para los desenlaces de cambio promedio en el PASI a la semana 2 (DM: -2,87; IC 95 %: -4,92 a -0,81;  $p = 0,0063$ ), semana 4 (DM: -4,70; IC 95 %: -6,76 a -2,65;  $p < 0,0001$ ), semana 6 (DM: -4,64; IC 95 %: -6,70 a -2,58;  $p < 0,0001$ ), semana 8 (DM: -3,84; IC 95 %: -5,90 a -1,79;  $p = 0,0003$ ) y semana 10 (DM: -4,38; IC 95 %: -6,43 a -2,32;  $p < 0,0001$ ); diferencias en el PASI al final del tratamiento, con una diferencia relativa respecto a la línea de base de -87,5 (IC 95 %: -97,3 a -77,6) en el grupo de calcipotriol versus -49,6 (IC 95 %: -59,7 a -39,5) en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ); reducción en el PASI al menos del 75 % (87,9 % en calcipotriol versus

47,3 % en placebo;  $p < 0,001$ ) y reducción en el PASI al menos del 90 % (69 % en calcipotriol versus 36,4 % en placebo;  $p < 0,001$ ); duración mediana para obtener el PASI 75 (42 días en calcipotriol versus 77 días en placebo;  $p < 0,001$ ) y duración mediana para obtener el PASI 90 (56 días en calcipotriol versus 79 días en placebo;  $p = 0,004$ ); autovaloración de las lesiones de piel por el paciente a las 10 semanas en relación con la mejoría moderada o el aclaramiento (79,3 % en calcipotriol versus 60 % en placebo;  $p < 0,01$ ); y promedio total de dosis de UVA ( $p = 0,016$ ), número promedio de irradiaciones ( $p < 0,01$ ) y dosis promedio acumulada de UVA ( $p = 0,03$ ). No se encontraron diferencias en cuanto al cumplimiento en la aplicación del medicamento ni en eventos adversos dermatológicos.

No se encontraron otros ensayos clínicos que evaluaran la terapia combinada de tratamiento sistemico más tratamiento tópico de fecha ulterior o anterior a las GPC o a las revisiones sistemáticas de la literatura, que incluyeran otras comparaciones no presentes en los estudios mencionados.

## 7.6 TRATAMIENTO COMBINADO CON MEDICAMENTOS SISTÉMICOS EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA A GRAVE

**7.6.1 Pregunta 5.** ¿Es eficaz el tratamiento combinado con medicamentos sistémicos en pacientes con psoriasis moderada a grave?

**7.6.2 Recomendaciones**

8	<b>Se sugiere el uso de fototerapia PUVA para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave en adultos.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i>
9 KEY	<b>Se sugiere la combinación de calcipotriol más PUVA para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada a grave</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)</i>
10	<b>No se sugiere la combinación de acitretín más NB-UVB en pacientes adultos con psoriasis moderada a grave, debido a que no otorga beneficios adicionales a la fototerapia sola.</b>  <i>(Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia baja)</i>

11	<b>Se sugiere la combinación de acitretín más PUVA para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada a grave.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i>
12	<b>Se sugiere la combinación de metotrexato más UVB para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada a grave.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i>
13	<b>No se sugiere la combinación de metotrexato más PUVA para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada a grave, debido a que no otorga beneficios adicionales a la monoterapia.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i>
<b>PBP</b> 	<b>De no ser posible usar la terapia combinada, la elección de la monoterapia dependerá de las necesidades del paciente y del criterio clínico.</b>

### 7.6.3 Resumen de la evidencia

La evidencia para responder a esta pregunta fue obtenida de una búsqueda sistemática de GPC. La guía corresponde a la realizada por el grupo desarrollador de guías NICE, publicada en 2012 y denominada “*Psoriasis Assessment and Management of Psoriasis*” <sup>(2)</sup>. Esta guía evaluó las combinaciones de acitretín *versus* acitretín más BB-UVB; acitretín más BB-UVB *versus* placebo más BB-UVB; acitretín más NB-UVB *versus* acitretín más fototerapia PUVA; y acitretín más PUVA *versus* placebo más PUVA. Debido a que la guía no incluye la totalidad de las comparaciones de interés, se realizó una búsqueda de evidencia dirigida a obtener RSL.

De esta búsqueda se obtuvo una revisión con resultados para las comparaciones de interés correspondiente a la RSL de Busard, en 2014 <sup>(10)</sup>. Las comparaciones reportadas son UVB más metotrexato *versus* UVB en monoterapia; PUVA más metotrexato *versus* PUVA en monoterapia; y PUVA más metotrexato *versus* metotrexato en monoterapia.

La calidad metodológica de la revisión fue evaluada mediante la herramienta AMSTAR. La revisión sistemática cumplió con el estándar mínimo de calidad (puntaje de 7/11), con una calificación de 8/9, ya que dos criterios no aplicaron a su evaluación y que dejaron como ítem no cumplido únicamente el listado de los estudios excluidos.

Con el objetivo de explorar otras comparaciones no incluidas en la GPC ni en la revisión, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de ensayos primarios.

A continuación, se describe la evidencia reportada para resolver la pregunta de investigación.

#### 7.6.3.1 PSORIASIS ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF PSORIASIS

Esta guía fue desarrollada por el grupo NICE, comisionados por el NCGC, y publicada en 2012 <sup>(2)</sup>. Reporta cuatro desenlaces relacionados con la combinación de terapias sistémicas.

En relación con la combinación de acitretín más BB-UVB en comparación con acitretín sola, se informan resultados estadísticamente significativos a favor de la combinación para el desenlace de aclaramiento total o parcial, según la IAGI, en un seguimiento promedio de 6,3 semanas, máximo 30 exposiciones (RR: 13; IC 95 %: 5,84 a 28,94), con baja calidad de la evidencia. En el desenlace de abandonos debidos a la toxicidad del medicamento en este seguimiento, no se encontraron diferencias (muy baja calidad de la evidencia).

Para la comparación de acitretín más BB-UVB *versus* placebo más BB-UVB, se reportaron diferencias estadísticamente significativas a favor de la combinación con acitretín para el desenlace de aclaramiento total o parcial según IAGI (seguimiento de 8 semanas), con baja calidad de la evidencia, aunque no hubo diferencias en cuanto a los abandonos por toxicidad del medicamento a las 8 semanas (muy baja calidad de la evidencia).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el acitretín más NB-UVB en comparación con acitretín más PUVA para los desenlaces de PASI 75, con baja calidad de evidencia, PASI 50 y número de tratamientos UV, con moderada calidad de evidencia, quemaduras, con alta calidad de evidencia, o abandonos debidos a la toxicidad del medicamento, con baja calidad de evidencia, todos a las 8 semanas; tampoco en el desenlace de mantenimiento de remisión a los 3 meses, con baja calidad de evidencia.

En la comparación de acitretín más PUVA *versus* placebo más PUVA, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la combinación con acitretín en los desenlaces de aclaramiento total o parcial, según IAGI, a las 8-12 semanas (RR: 1,33; IC 95 %: 1,11-1,59), con muy baja calidad de evidencia; tiempo para la remisión a las 12 semanas (DM: -17,60; IC 95 %: -26,02 a -9,18), número promedio de tratamientos UVA entre respondedores a las 11-12 semanas (DM: -6,17; IC 95 %: -9,2 a -3,14) y eventos adversos graves a las 12 semanas (RR: 4,11; IC 95 %: 1,55 a 10,92), todos con moderada calidad de evidencia. En los desenlaces de número promedio de tratamientos UV en todos los pacientes y abandonos por toxicidad del medicamento a las 8 semanas, no se encontraron diferencias significativas, con baja y muy baja calidad de evidencia, respectivamente.

### **7.6.3.2 COMBINED USE OF SYSTEMIC AGENTS FOR PSORIASIS. A SYSTEMATIC REVIEW**

La revisión sistemática de Busard y colaboradores <sup>(10)</sup> fue realizada en Holanda y tuvo como objetivos resumir y evaluar críticamente la evidencia sobre eficacia y seguridad de la terapia combinada con agentes sistémicos en la psoriasis en placa.

En la comparación de UVB más metotrexato *versus* UVB en monoterapia, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la combinación en los desenlaces de PASI 75 (RR: 1,36; IC 95 %: 1 a 1,84), PASI 90 (RR: 2,36; IC 95 %: 1,16 a 4,82), cambio promedio en el PASI (DM: 7,70; IC 95 %: 1,05 a 14,35) y tiempo promedio de aclaramiento (DM: -6,0; IC 95 %: -9,31 a -2,69). No se encontraron diferencias en los desenlaces de cambio promedio en el DLQI, tiempo promedio a la recaída, proporción de pacientes con eventos adversos, abandonos debidos a la falta de eficacia o abandonos debidos a eventos adversos. Todos los desenlaces fueron medidos a las 24 semanas y mostraron muy baja calidad de evidencia. Los desenlaces de mediana de tiempo de aclaramiento y mediana de tiempo para la recaída mostraron diferencias de medias más bajas a favor de la combinación, pero sin reportar la significancia estadística.

En relación con la comparación de PUVA más metotrexato *versus* PUVA en monoterapia, se reportaron diferencias estadísticamente significativas a favor de la combinación en el desenlace de tiempo promedio de aclaramiento a las 32 semanas (DM: -3,0; IC 95 %: -3,23 a -2,77), con muy baja calidad de evidencia. Para el desenlace de cambio promedio en PASI a las 32 semanas, se informó una diferencia de medias de 0,1, sin conocer la significancia estadística.

Para la comparación de PUVA más metotrexato *versus* metotrexato en monoterapia, se reportaron diferencias estadísticamente significativas a favor de la combinación en el desenlace de tiempo promedio de aclaramiento a las 32 semanas (DM: -5,5; IC 95 %: -5,93 a -5,07), con muy baja calidad de evidencia. Para el desenlace de cambio promedio en PASI a las 32 semanas, se informó una diferencia de medias de 0,35, sin conocer la significancia estadística.

### **7.6.3.3 ESTUDIOS PRIMARIOS**

No se encontraron ensayos clínicos que evaluaran la terapia combinada de diferentes tratamientos sistémicos de fecha ulterior o anterior a la GPC o a la revisión sistemática de la literatura, que incluyeran otras comparaciones no presentes en los estudios mencionados.

## 7.7 DE LA EVIDENCIA A LAS RECOMENDACIONES

Dominio	Juicio	Consideraciones																																																									
El problema es prioridad	<p>1. No</p> <p>2. Probablemente no</p> <p><b>3. Probablemente sí</b></p> <p>4. Sí</p>	La psoriasis moderada a grave es prioritaria, pues afecta las actividades rutinarias del paciente y compromete la calidad de vida.																																																									
Magnitud de los efectos deseables	<p>1. Trivial</p> <p><b>2. Pequeña</b></p> <p>3. Moderada</p> <p>4. Grande</p>	La medida relativa de los efectos benéficos varió de acuerdo con la intervención y el comparador, oscilando entre 1,47 y 2,7 cuando fue estadísticamente significativa.																																																									
Magnitud de los efectos indeseables	<p>1. Grande</p> <p>2. Moderada</p> <p><b>3. Pequeña</b></p> <p>4. Trivial</p>	La medida relativa de los efectos indeseables fue alta, pero no estadísticamente significativa y con alta imprecisión.																																																									
Balance de los efectos	<p>1. Favorece el comparador</p> <p>2. Probablemente favorece el comparador</p> <p>3. No favorece ninguna</p> <p><b>4. Probablemente favorece la intervención</b></p> <p>5. Favorece la intervención</p>	<p>El balance de efectos deseables e indeseables es favorable para todas las intervenciones, excepto para amigdalectomía, metotrexato más PUVA y acitretin más NB-UVB.</p>																																																									
Calidad global de la evidencia	<p>1. Muy baja</p> <p><b>2. Baja</b></p> <p>3. Moderada</p> <p>4. Alta</p>	<p>La calidad de la evidencia osciló entre muy baja y moderada. Cada recomendación refleja la calidad de la evidencia subyacente.</p>																																																									
Variación en la preferencia de los pacientes	<p><b>1. Importante</b></p> <p>2. Probablemente importante</p> <p>3. Probablemente no importante</p> <p>4. No importante</p>	<p>Los pacientes prefieren una terapia individualizada que maximice el control de la enfermedad y minimice los efectos adversos graves. La elección del tratamiento dependerá de las circunstancias personales.</p>																																																									
Usos de recursos	<p>1. Costos altos</p> <p>2. Costos moderados</p> <p>3. Impacto no importante</p> <p><b>4. Ahorros moderados</b></p> <p>5. Grandes ahorros</p>	<p>Resultados de la encuesta hecha a los expertos (puntaje promedio y desviación estándar):</p> <table> <tbody> <tr> <td>Acitretin</td> <td>2,89</td> <td>0,66</td> </tr> <tr> <td>Ciclosporina</td> <td>3,79</td> <td>0,63</td> </tr> <tr> <td>Fototerapia UV/A</td> <td>3,78</td> <td>0,88</td> </tr> <tr> <td>Fototerapia UV/B</td> <td>4,37</td> <td>0,68</td> </tr> <tr> <td>Metotrexato</td> <td>4,47</td> <td>0,61</td> </tr> <tr> <td>Amigdalectomía</td> <td>1,27</td> <td>0,80</td> </tr> <tr> <td>Cirugía bariátrica</td> <td>2,20</td> <td>0,94</td> </tr> <tr> <td>Dieta hipocalórica</td> <td>3,87</td> <td>1,13</td> </tr> <tr> <td>Psicoterapia</td> <td>4,00</td> <td>0,76</td> </tr> </tbody> </table> <p>Resultados de la encuesta hecha a los expertos (puntaje promedio y desviación estándar):</p> <table> <tbody> <tr> <td>Acitretin</td> <td>3,16</td> <td>1,07</td> </tr> <tr> <td>Ciclosporina</td> <td>4,42</td> <td>0,77</td> </tr> <tr> <td>Fototerapia UV/A</td> <td>3,58</td> <td>1,12</td> </tr> <tr> <td>Fototerapia UV/B</td> <td>4,05</td> <td>1,08</td> </tr> <tr> <td>Metotrexato</td> <td>4,83</td> <td>0,38</td> </tr> <tr> <td>Amigdalectomía</td> <td>2,25</td> <td>1,37</td> </tr> <tr> <td>Cirugía bariátrica</td> <td>2,30</td> <td>1,08</td> </tr> <tr> <td>Dieta hipocalórica</td> <td>3,80</td> <td>1,24</td> </tr> <tr> <td>Psicoterapia</td> <td>3,65</td> <td>0,93</td> </tr> <tr> <td>Terapia física</td> <td>3,91</td> <td>1,04</td> </tr> </tbody> </table>	Acitretin	2,89	0,66	Ciclosporina	3,79	0,63	Fototerapia UV/A	3,78	0,88	Fototerapia UV/B	4,37	0,68	Metotrexato	4,47	0,61	Amigdalectomía	1,27	0,80	Cirugía bariátrica	2,20	0,94	Dieta hipocalórica	3,87	1,13	Psicoterapia	4,00	0,76	Acitretin	3,16	1,07	Ciclosporina	4,42	0,77	Fototerapia UV/A	3,58	1,12	Fototerapia UV/B	4,05	1,08	Metotrexato	4,83	0,38	Amigdalectomía	2,25	1,37	Cirugía bariátrica	2,30	1,08	Dieta hipocalórica	3,80	1,24	Psicoterapia	3,65	0,93	Terapia física	3,91	1,04
Acitretin	2,89	0,66																																																									
Ciclosporina	3,79	0,63																																																									
Fototerapia UV/A	3,78	0,88																																																									
Fototerapia UV/B	4,37	0,68																																																									
Metotrexato	4,47	0,61																																																									
Amigdalectomía	1,27	0,80																																																									
Cirugía bariátrica	2,20	0,94																																																									
Dieta hipocalórica	3,87	1,13																																																									
Psicoterapia	4,00	0,76																																																									
Acitretin	3,16	1,07																																																									
Ciclosporina	4,42	0,77																																																									
Fototerapia UV/A	3,58	1,12																																																									
Fototerapia UV/B	4,05	1,08																																																									
Metotrexato	4,83	0,38																																																									
Amigdalectomía	2,25	1,37																																																									
Cirugía bariátrica	2,30	1,08																																																									
Dieta hipocalórica	3,80	1,24																																																									
Psicoterapia	3,65	0,93																																																									
Terapia física	3,91	1,04																																																									
Factibilidad de la implementación	<p>1. No</p> <p>2. Probablemente no</p> <p><b>3. Indeterminada</b></p> <p>4. Probablemente sí</p> <p>5. Sí</p>																																																										

## REFERENCIAS

1. Daudén E, Puig L, Ferrández C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM; Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30 Suppl 2:1-18. doi: 10.1111/jdv.13542.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psoriasis: assessment and management (CG153) [Internet]. NICE. 2012. 66 p. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-35109629621701>.
3. Sandhu K, Kaur I, Kumar B, Saraswat A. Efficacy and safety of cyclosporine versus methotrexate in severe psoriasis: a study from north India. *J Dermatol.* 2003;30(6):458-63.
4. Heydendaal VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349(7):658-65.
5. Flytström I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(1):116-21.
6. Chen X, Yang M, Cheng Y, Liu GJ, Zhang M. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10):CD009481. doi: 10.1002/14651858.CD009481.pub2.
7. Upala S, Sanguaneko A. Effect of lifestyle weight loss intervention on disease severity in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(8):1197-202. doi: 10.1038/ijo.2015.64.
8. Rachakonda TD, Dhillon JS, Florek AG, Armstrong AW. Effect of tonsillectomy on psoriasis: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(2):261-75. doi: 10.1016/j.jaad.2014.10.13.
9. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Methods Report : European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – update 2015 – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2015;29(12):e1-22. doi: 10.1111/jdv.13353.
10. Busard C, Zweegers J, Limpens J, Langendam M, Spuls PI. Combined use of systemic agents for psoriasis: a systematic review. *JAMA Dermatol.* 2014;150(11):1213-20. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.1111.
11. Bailey EE, Ference EH, Alikhan A, Hession MT, Armstrong AW. Combination treatments for psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol.* 2012;148(4):511-22. doi: 10.1001/archdermatol.2011.1916.
12. Larkö O, Swanbeck G, Svartholm H. The effect on psoriasis of clobetasol propionate used alone or in combination with UVB. *Acta Derm Venereol.* 1984;64(2):151-4.
13. Koo JY, Lowe NJ, Lew-Kaya DA, Vasilopoulos AI, Lue JC, Sefton J, et al. Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(5 Pt 1):821-8.
14. de Jong EM, Mørk NJ, Seijger MM, De La Brassine M, Lauharanta J, Jansen CT, et al. The combination of calcipotriol and methotrexate compared with methotrexate and vehicle in psoriasis: results of a multicentre placebo-controlled randomized trial. *Br J Dermatol.* 2003;148(2):318-25.
15. Dover JS, McEvoy MT, Rosen CF, Arndt KA, Stern RS. Are topical corticosteroids useful in phototherapy for psoriasis? *J Am Acad Dermatol.* 1989;20(5 Pt 1):748-54.
16. Torras H, Aliaga A, López-Estebaranz JL, Hernández I, Gardeazabal J, Quintanilla E, et al. A combination therapy of calcipotriol cream and PUVA reduces the UVA dose and improves the response of psoriasis vulgaris. *J Dermatolog Treat.* 2004;15(2):98-103.
17. Griffiths CE, Clark CM, Chalmers RJ, Li Wan Po A, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess.* 2000;4(40):1-125.
18. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):513-26. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08732.x.
19. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558-66.
20. Ho SG, Yeung CK, Chan HH. Methotrexate versus traditional Chinese medicine in psoriasis: a randomized, placebo-controlled trial to determine efficacy, safety and quality of life. *Clin Exp*

- Dermatol. 2010;35(7):717-22. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03693.x.
21. Lavda AC, Webb TL, Thompson AR. A meta-analysis of the effectiveness of psychological interventions for adults with skin conditions. Br J Dermatol. 2012;167(5):970-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11183.x.

## 8 Tratamiento biológico

### 8.1 INTRODUCCIÓN

El objetivo de este capítulo es brindar a los dermatólogos una herramienta terapéutica basada en la evidencia científica disponible, que le ayude a decidir cuándo y cómo progresar a un tratamiento biológico, teniendo en cuenta los criterios de selección, el inicio de la terapia biológica, la respuesta terapéutica, la suspensión y la reanudación del tratamiento.

Los medicamentos biológicos han representado un avance muy importante en el tratamiento de la psoriasis en la última década, que revolucionó la terapia actual de esta patología. Es deber de los dermatólogos otorgarles a los agentes biológicos el papel que les corresponde dentro del arsenal terapéutico actual.

Esta terapia selectiva ofrece una respuesta satisfactoria a corto plazo, que influye de manera exitosa en la calidad de vida de nuestros pacientes, con buen perfil de seguridad. El elevado costo de estos medicamentos es el principal inconveniente que debe tenerse en cuenta. Es por esta razón que, en muchos países, los biosimilares están siendo utilizados ampliamente, pues tienen un costo inferior al innovador, pero con una eficacia y seguridad que son motivo de preocupación.

En el tratamiento biológico de la psoriasis se utilizan moléculas diseñadas para bloquear pasos inmunobiológicos específicos importantes en la patogénesis de esta enfermedad. La seguridad, la eficacia y la tolerabilidad de los productos biológicos están respaldadas por múltiples estudios a largo plazo en reumatología, gastroenterología y dermatología. Los productos biológicos han estado ligados a efectos secundarios específicos, pero ninguno de ellos se ha asociado con efectos específicos para un órgano, como los observados con otros tratamientos sistémicos. En muchos casos, la seguridad de estos agentes y su buena tolerabilidad representan factores decisivos en su uso. Los esquemas de monoterapia y las combinaciones pueden usarse para optimizar la desaparición de las lesiones <sup>(1, 2)</sup>.

### 8.2 MARCO TEÓRICO

Los tratamientos biológicos utilizados en Colombia y aprobados por el Invima para el manejo de la psoriasis moderada a grave y la artritis psoriásica pertenecen a tres categorías:

1. Inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT): adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab y golimumab (estos dos últimos, de uso exclusivo en artritis psoriásica).
2. Inhibidores de la interleucina 12 (IL-12)/IL-23: ustekinumab.
3. Inhibidores de la IL-17: ixekizumab y secukinumab.

#### 8.2.1 Inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-FNT)

El factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) es una citocina proinflamatoria derivada de la activación de monocitos y macrófagos, que tiene múltiples efectos en las respuestas inflamatorias e inmunitarias, e induce la síntesis de IL-1, IL-6 y del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). El FNT- $\alpha$  existe en forma soluble y en forma transmembrana. Su efecto se produce al unirse a los receptores transmembrana p55 y p75, que se expresan en neutrófilos, queratinocitos, células del endotelio vascular y fibroblastos. En la piel, es producido principalmente por queratinocitos, mastocitos y células de Langerhans. Se encuentra aumentado en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica y se ha podido demostrar que tiene un gran impacto en su patogénesis, pues induce la maduración de células de Langerhans y estimula su migración al ganglio linfático, donde se activan las células T. Además, ayuda en la síntesis de moléculas de adhesión en las células endoteliales y queratinocitos y tiene efecto directo sobre la proliferación y maduración de los queratinocitos <sup>(1-3)</sup>.

### 8.2.1.1 ETANERCEPT

Es una proteína recombinante humana del receptor de FNT- $\alpha$ , que tiene la capacidad de unir y neutralizar la actividad del FNT soluble. La vida media es de 3 a 5 días y se administra por vía subcutánea (SC). La dosis recomendada en psoriasis en placas es de 50 mg, 2 veces por semana, durante 12 semanas, que debe continuarse con 50 mg SC, 1 vez a la semana, con medición de la respuesta cada 3 a 4 meses, para establecer la dosis de mantenimiento. Está indicado en psoriasis en placas, ungular, pustulosa generalizada, artritis psoriásica y psoriasis en niños que cumplan los criterios para psoriasis grave a partir de los 6 años, con una dosis inicial de 0,8 mg/kg SC, 1 vez a la semana. La respuesta debe ser evaluada cada 3 a 4 meses.

El etanercept podría administrarse interrumpidamente, puesto que los anticuerpos neutralizantes contra la molécula se producen en un porcentaje del 1,1 % al 18 %, sin pérdida relevante de la respuesta clínica <sup>(1-3)</sup>.

### 8.2.1.2 ADALIMUMAB

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante y humano, que se produce por la expresión en las células de ovario de hámsteres. Bloquea al FNT uniéndose a este y bloqueando así su interacción con los receptores p55 y p75 de la superficie celular. Su vida media es de 2 semanas y se aplica por vía subcutánea. Su dosis inicial es de 80 mg, seguida por 40 mg a la semana y, ulteriormente, por 40 mg, cada 2 semanas. Está indicado en todas las formas de psoriasis, artritis psoriásica y psoriasis en edad pediátrica. Los estudios clínicos muestran que hay hasta un 44 % de formación de autoanticuerpos <sup>(1-3)</sup>.

### 8.2.1.3 INFILXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado de origen murino tipo IgG1, producido por tecnología de ADN recombinante. Se administra por vía endovenosa, en dosis de 5 mg/kg, seguida de aplicación a las 2 semanas, luego a las 6 semanas y, ulteriormente, cada 8 semanas. Su infusión debe hacerse en un período de 2 horas, y el paciente debe quedar en observación en el centro de infusión durante mínimo 1,5 horas, para tratar las posibles reacciones al medicamento. Su vida media es de 7 a 12 días, aunque no se conoce concretamente su metabolismo. Hasta un 24 % de los pacientes puede desarrollar anticuerpos neutralizantes; este porcentaje baja hasta un 14 % en pacientes que reciben alguna terapia inmunosupresora concomitante. Dada la gran inmunogenicidad que genera esta molécula, su uso interrumpido está contraindicado.

En relación con la seguridad y los riesgos de la terapia con anti-FNT, los eventos adversos más frecuentes son la reacción en el sitio de la inyección y las infecciones del tracto respiratorio superior. Debe tenerse precaución con las infecciones oportunistas, especialmente el riesgo que existe de tuberculosis. No se deben administrar vacunas de virus vivos o vivos atenuados (BCG, triple viral, fiebre amarilla, varicela, fiebre tifoidea oral y cólera oral). Los anti-FNT están contraindicados en infecciones activas, insuficiencia cardíaca grave (NYHA clase III-IV), enfermedad desmielinizante (esclerosis múltiple), neoplasias malignas o estados premalignos, excepto cáncer de piel no melanoma, lupus inducido por medicamentos, embarazo y lactancia <sup>(1-3)</sup>.

## 8.2.2 Inhibidores de la IL-12/IL-23

Las IL-12 e IL-23 son heterodímeros que comparten la subunidad p40, que es común para ambas citocinas, que se une de manera covalente a la subunidad p35 (IL-12) o subunidad p19 (IL-23).

La IL-12 es producida en las células dendríticas y macrófagos y desempeña un papel importante en la respuesta mediada por células, que es responsable de la defensa contra ciertas bacterias intracelulares y parásitos. La IL-23 está involucrada en la estimulación de los linfocitos CD4+ para producir IL-17. A su vez, la IL-17 es un componente importante en el establecimiento y la perpetuidad de la inflamación inmunitaria <sup>(1, 4)</sup>.

A este grupo pertenecen el ustekinumab (aprobado desde 2009) y el briakinumab (retirado por eventos cardiovasculares). En cuanto a los inhibidores selectivos de la IL-23, están el tildrakizumab (estudio fase III) y el guselkumab (aprobado por la EMA y la FDA).

### 8.2.2.1 USTEKINUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente y con gran afinidad a la subunidad p40 de las IL-12 e IL-23 y previene la interacción de estas citocinas con el receptor IL-12R $\beta$ 1 de la superficie celular, modificando así los efectos inmunológicos e inflamatorios mediados por estas citocinas. Su vida media es de 21 días, su aplicación es subcutánea y su dosis recomendada en psoriasis en adultos es de 45 mg, en pacientes con menos de 100 kg de peso, y de 90 mg, en quienes pesen más de 100 kg, a las semanas o y 4 y, ulteriormente, cada 3 meses. Está indicado en psoriasis moderada a grave y también psoriasis del cuero

cabelludo, palmoplantar, eritrodérmica, pustulosa, ungueal y en artritis psoriásica<sup>(1, 4, 5)</sup>.

Con respecto a la inmunogenicidad, del 3,8 % al 5,1 % de los pacientes tuvieron una prueba positiva a los anticuerpos antiustekinumab relacionados con la pérdida de la respuesta clínica.

En cuanto a los eventos adversos comunes, están: eritema en el sitio de la inyección (1 % a 5 %), prurito (1 % a 4 %), vómito (4 %), cefalea (5 %), infección urinaria (4 %), micosis (5 %), bronquitis (5 %), rinofaringitis (7 % a 11 %), sinusitis (3 %), infección de las vías respiratorias altas (4 % a 5 %) y fatiga (3 %). Como eventos serios están: cáncer de piel (1,5 %), anafilaxis o reacción de hipersensibilidad (< 1 %), angioedema, cáncer (> 1,7 %) y enfermedad infecciosa grave (> 2,8 %).

Por último, sus contraindicaciones son: infecciones activas (bacterianas, virales y micóticas), neoplasias malignas (activas o antecedente de melanoma o cáncer de seno de alto grado de malignidad) embarazo y lactancia (relativas).

## 8.2.3 Inhibidores de la IL-23

### 8.2.3.1 GUSELKUMAB

Recientemente aprobado por la EMA y la FDA. En Colombia, su uso todavía no está aprobado. Es un anticuerpo monoclonal humano IGA1λ, que se une selectivamente a la subunidad p19 de la IL-23 con alta afinidad y especificidad, generando un bloqueo en su actividad con el receptor, que interfiere la vía de inflamación T<sub>h</sub>17. Se produce con tecnología de ADN recombinante. Viene en presentación de jeringas prellenadas de 1 mL, que contienen 100 mg de guselkumab. Su vida media es de 15 a 18 días y se administra por vía subcutánea, en dosis de 100 mg, el día cero, a las 4 semanas y luego cada 8 semanas. Los principales efectos adversos reportados son las infecciones del tracto respiratorio superior, las infecciones de las vías respiratorias y la cefalea.

Con respecto a la inmunogenicidad, los estudios demostraron que hasta un 6 % de los pacientes desarrolló anticuerpos antifármacos a las 48 semanas. Sin embargo, esto no afectó los desenlaces primarios medidos en los pacientes de dichos estudios.

## 8.2.4 Inhibidores de la IL-17

La IL-17A es una proteína de 15 KDa compuesta de 150 aminoácidos. Su receptor es un heterodímero consistente en dos subunidades de IL-17RA y una subunidad de IL-17RC. Son una subfamilia compuesta de 6 citocinas, de IL-17A a IL17-F, producida por células de la inmunidad adaptativa e innata, que ejerce su acción en células dendríticas, queratinocitos, macrófagos, fibroblastos y osteoblastos. Desempeña un papel integral en la patogénesis de la psoriasis y puede actuar sinéricamente con otras citocinas, como el FNT y la IL-22, para amplificar la respuesta inflamatoria. Además de su papel en las enfermedades inflamatorias, la IL-17 está involucrada en la inducción de una respuesta T<sub>h</sub>2, que es clave en la defensa del huésped contra los patógenos extracelulares<sup>(6-8)</sup>.

Los agentes terapéuticos que se dirigen a las vías de señalización de IL-17 y modulan la respuesta inflamatoria aberrante han ampliado significativamente las opciones de tratamiento demostrando ser muy eficaces. A este grupo pertenecen el secukinumab, el ixekizumab y el brodalumab<sup>(9)</sup>.

### 8.2.4.1 SECUKINUMAB

Disponible en Colombia desde 2015. Es un anticuerpo monoclonal tipo inmunoglobulina IgG1k recombinante totalmente humano. Se une de forma selectiva a la IL-17A e inhibe su interacción con el receptor de la IL-17 (IL-17RA e IL-17RC), que se encuentra en varios tipos de células, incluidos los queratinocitos. La IL-17 es sintetizada por los linfocitos T<sub>h</sub>17, que desempeñan un papel importante en la patogénesis de esta dermatosis. Está indicado para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave y de la artritis psoriásica, solo o en combinación con metotrexato. Tiene una vida media de 27 días. La dosis recomendada para la inducción es de 300 mg SC, a las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, seguida de 300 mg SC, cada 4 semanas. No se dispone de datos suficientes para el uso del secukinumab en mujeres embarazadas, ni tampoco se ha determinado la seguridad y eficacia en niños menores de 18 años. Relacionada con formación de anticuerpos antifármacos, esta reacción se presenta en < 1 % de los casos y no está asociada con pérdida de la respuesta clínica. En cuanto a los efectos secundarios muy frecuentes, se reporta rinofaringitis. Los frecuentes son: infecciones del tracto respiratorio superior (rinitis, faringitis, otitis y rinorrea), herpes oral y urticaria. Como efectos ocasionales están: neutropenia, candidiasis oral, mucocutánea y tiña del pie (dermatofitosis interdigitoplantar)<sup>(9-12)</sup>.

Contraindicaciones absolutas: tuberculosis activa o infecciones graves, vacunas vivas atenuadas, hepatitis B crónica activa, embarazo y lactancia.

Contraindicaciones relativas: enfermedad de Crohn, tumores malignos y trastornos linfoproliferativos; hepatitis C y VIH (sin recomendación en esta población de pacientes) <sup>(9, 12)</sup>.

#### **8.2.4.2 IXEKIZUMAB**

Aprobado por el Invima para su uso en Colombia desde el año 2018. El ixekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4, que inhibe la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias mediante la unión selectiva y de alta afinidad a la IL-17A, inhibiendo la interacción de IL-17A con el receptor de IL-17. La inhibición específica de la IL-17A representa un enfoque del manejo de la psoriasis en placas y de la artritis psoriásica. Es administrado por vía subcutánea, en una dosis de carga de 160 mg, seguida de una dosis de 80 mg cada 2 semanas, durante 12 semanas, y de 80 mg cada 4 semanas, como terapia de mantenimiento, con una biodisponibilidad que oscila entre el 60 % y el 81 % después de la inyección subcutánea y una vida media de 13 días. Está indicado en psoriasis en placas moderada a grave, artritis psoriásica, psoriasis del cuero cabelludo, ungular, palmoplantar, eritrodérmica y pustulosa generalizada. Con respecto a la formación de anticuerpos antifármacos, el ixekizumab reporta < 1 %. A la fecha, su perfil de seguridad es satisfactorio <sup>(13, 14)</sup>.

#### **8.2.4.3 BRODALUMAB**

Un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el receptor de la IL-17, que ha sido aprobado para el tratamiento de la psoriasis, pero con una llamada de alerta, después de la suspensión de los estudios, hace dos años, por una observación incidental del aumento en la tasa de suicidios en los sujetos objeto del estudio <sup>(8)</sup>.

### **8.3 MEDICAMENTOS BIOSIMILARES**

En vista del vencimiento de la exclusividad de las patentes de varios medicamentos biológicos, un número importante de laboratorios se han dado a la tarea de producir medicamentos biológicos similares (biosimilares) al original. Vale la pena mencionar que un producto biosimilar no es una copia exacta estructural del medicamento original biológico.

Desde el punto de vista de estructura y elaboración, los medicamentos biológicos se distinguen de los medicamentos químicos por la presencia de una estructura más compleja <sup>(15, 16)</sup>. El uso de este tipo de medicamentos no solo debe garantizar la calidad, la seguridad y la eficacia, sino que, además, deben tener en cuenta las diferencias en el tratamiento de cada enfermedad, particularmente las condiciones propias que podrían generarse, como la inmunogenicidad, la intercambiabilidad entre los diferentes biológicos y sus biosimilares y la posibilidad de extrapolación en las diferentes enfermedades del mismo medicamento <sup>(17-23)</sup>.

Actualmente, la EMA en psoriasis recomendó la aprobación para la utilización de dos biosimilares de infliximab en diferentes patologías mediante la extrapolación de los estudios en artritis reumatoide y espondilitis anquilosante <sup>(23-25)</sup>. También existen estudios de medicamentos biosimilares en artritis reumatoide para adalimumab y etanercept, que podrían ser sujetos de extrapolación para su uso en psoriasis <sup>(26-28)</sup>. En Colombia y en algunos países de la región, hay un biomimético de etanercept, que ha generado discusiones frente a su biosimilaridad <sup>(29-30)</sup>.

Varios países del mundo, con diferentes laboratorios farmacéuticos involucrados, están fabricando nuevas moléculas biológicas de estas características, que permitirán recoger adecuada evidencia frente a su efectividad y seguridad, para justificar la biosimilaridad indicada. Es imperativo, entonces, que todos los agentes involucrados en su uso puedan garantizar la calidad, la eficacia y la seguridad de los medicamentos biotecnológicos y biológicos aprobados.

### **8.4 INDICACIONES DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO**

Los pacientes adultos con psoriasis en placas moderada a grave, con PASI > 10 o BSA > 10, o DLQI > 10, y que no han respondido tienen contraindicación o presenta eventos adversos a otro tratamiento sistémico o fototerapia.

Se considera falla terapéutica cuando no se ha obtenido una disminución de por lo menos el 50 % en el PASI o el BSA inicial del paciente, o un DLQI menor de 10 puntos, después de 16 a 24 semanas de tratamiento, con cualquiera de los siguientes medicamentos en dosis terapéuticas:

- Metotrexato, 15 a 25 mg por vía oral, intramuscular o subcutánea
- Ciclosporina, 2,5 a 5 mg/kg/día
- Acitretín, 25 a 50 mg/día
- Fototerapia, 150 a 200 sesiones con PUVA; o 350 sesiones de NB-UVB.

La selección de un agente biológico depende de múltiples aspectos relacionados con el paciente, tales como: comorbilidades, enfermedades asociadas, riesgo de infecciones, áreas de difícil tratamiento, sobrevida del biológico, impacto en la calidad de vida e inmunogenicidad.

Los factores determinantes para la elección de un biológico son su eficacia y seguridad.

Al momento, no hay evidencia científica suficiente para establecer el orden de preferencia, cuando se plantea el uso de un biológico como segunda línea terapéutica, ante el fracaso primario o secundario de un tratamiento previo. Por tanto, cada paciente debe ser analizado de forma individual y la decisión terapéutica dependerá de las características particulares de su enfermedad.

La falla terapéutica tiene importancia en la terapia biológica, porque, generalmente, obliga a un cambio de biológico, a la intensificación del tratamiento o a una terapia combinada.

La inmunogenicidad está determinada por la producción de anticuerpos contra el fármaco. Esta depende de cada medicamento y se correlaciona con menor adherencia al tratamiento y pérdida de la respuesta clínica. El infliximab tiene mayor riesgo de reacciones durante la infusión, las cuales se incrementan con el aumento del tiempo o de la irregularidad en el intervalo de aplicación. El porcentaje de estos anticuerpos antifármacos es variable para los diferentes biológicos y en algunos de ellos no interfiere en la respuesta clínica, como es el caso del etanercept, el secukinumab y el ixekizumab<sup>(1)</sup>.

## 8.5 TUBERCULOSIS

Los agentes biológicos están asociados con riesgo de reactivación de la tuberculosis. La FDA y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan la prueba de tuberculina (PPD) como parte del estudio en todos los pacientes que vayan a

recibir tratamiento biológico<sup>(15)</sup>. La búsqueda de tuberculosis latente en pacientes con psoriasis que recibirán este tipo de tratamiento incluye una historia clínica enfocada en la identificación de la exposición a tuberculosis, zona geográfica, adicción a drogas por vía parenteral, historia laboral, exploración física, PPD y radiografía de tórax<sup>(16)</sup>. En individuos vacunados con bacilo de Calmette-Guérin (BCG), deben seguirse las mismas recomendaciones que en los no vacunados. Se recomienda iniciar el tratamiento con anti-FNT-α después de 1 mes de empezada la quimioprofilaxis. En tuberculosis activa, no es aconsejable administrar productos biológicos hasta no finalizar el tratamiento para tuberculosis (TB)<sup>(17, 18)</sup>.

La PPD es una prueba diagnóstica que se utiliza para conocer la posible presencia de una TBL. Luego de la aplicación intradérmica de la PPD, tiene lugar una reacción inflamatoria, que debe ser medida 72 horas después. Para la correcta evaluación, debe medirse la induración, no el eritema, y presentar el reporte en milímetros.

En el contexto del paciente con psoriasis, la PPD se considera positiva cuando es mayor de 5 mm y el paciente debe recibir profilaxis para TBL. La profilaxis de la TBL se administra en los pacientes que recibirán terapia biológica y terapia sistémica no biológica que sea inmunosupresora (es decir, metotrexato y ciclosporina, entre otros)<sup>(19)</sup>.

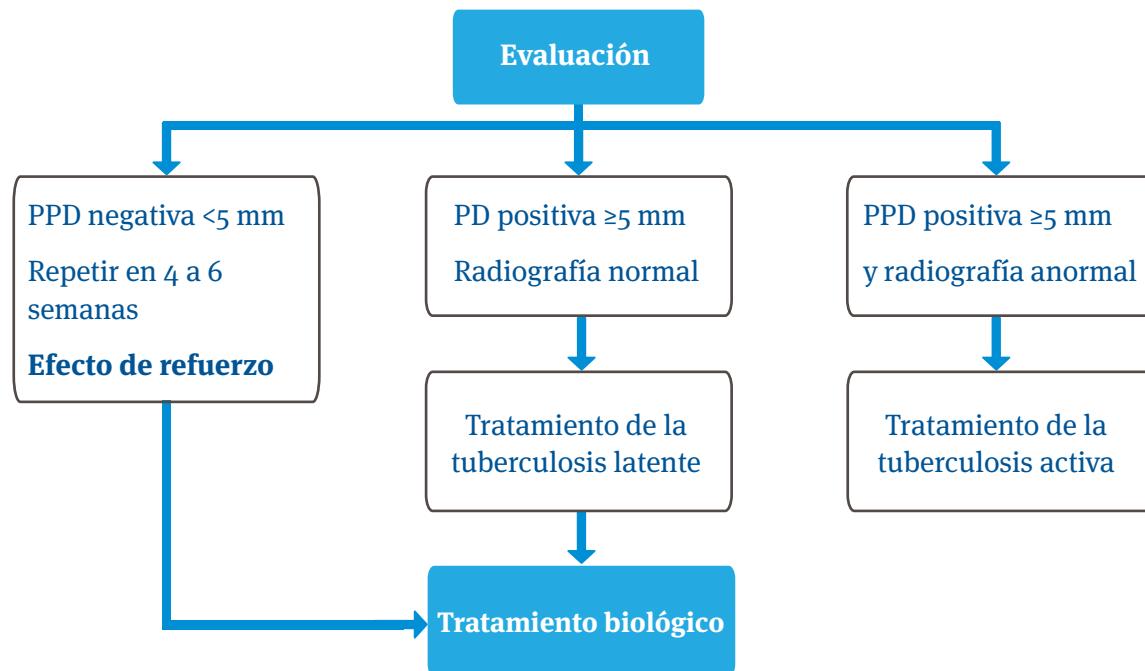
Es importante resaltar que el diagnóstico de TBL se fundamenta en criterios clínicos (ausencia de síntomas de tuberculosis activa), criterios radiológicos (radiografía de tórax normal o con presencia de granulomas antiguos, en ausencia de signos radiográficos de tuberculosis activa) y criterios epidemiológicos.

A continuación, se responden las preguntas más frecuentes que surgen al momento de interpretar la PPD:

- **¿La primera vez que se realiza la PPD, debe repetirse cuando tenemos un resultado negativo?** Sí; en los pacientes con psoriasis, la PPD se interpreta de la misma forma que en los pacientes inmunosuprimidos, en quienes se recomienda repetir la PPD 4-6 semanas después de la primera aplicación. Si la PPD aumenta 5 mm o más con respecto a la primera, se interpreta como positiva.
- **¿Se debe hacer seguimiento anual de la PPD en los pacientes que tenían una PPD negativa?** Sí; cuando la PPD anual es positiva, sugiere que

- el paciente adquirió la infección y deben llevarse a cabo los estudios pertinentes para descartar una tuberculosis activa. En este caso, es importante investigar por tuberculosis extrapulmonar. Cuando la PPD anual es negativa, no es necesario una nueva aplicación 4-6 semanas después, como se hizo al inicio. La PPD debe repetirse cada año mientras el paciente esté en tratamiento biológico.
- **¿Qué hacer si la PPD se vuelve positiva?** Hay que descartar una tuberculosis activa. Si se confirma, debe suspenderse la terapia biológica e iniciar el tratamiento. Si se descarta, se debe iniciar tratamiento profiláctico para TBL.
  - **¿Se debe repetir anualmente la PPD en los pacientes que tenían una PPD positiva y recibieron profilaxis?** No, no es necesario repetir la PPD; esta prueba mide la memoria inmunológica y tiende a mantenerse positiva. Se considera que, si el paciente recibió profilaxis para TBL, no tiene riesgo de reactivación; sin embargo, hay que estar atento a la posibilidad de una tuberculosis activa por una reinfección.
  - **Cuando la PPD anual aumenta con respecto a una prueba positiva anterior, ¿qué se hace?** Nada en particular; si el paciente recibió la profilaxis para TBL, no es necesario repetir la prueba como seguimiento.

### 8.5.1 Algoritmo diagnóstico de la tuberculosis



### 8.5.2 Tratamiento de la tuberculosis latente

Medicamento	Dosis	Duración
Isoniacida	300 mg diarios	6 meses
Rifampicina	600 mg diarios	4 meses
Isoniacida más rifampicina	300 mg más 600 mg diarios	3 meses

\* Esquemas terapéuticos ordenados por preferencia de administración

Se debe mantener un alto índice de sospecha de tuberculosis durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la interrupción, con especial énfasis en las formas extrapulmonares y también en aquellos pacientes tratados con agentes inmunosupresores adicionales, como el metotrexato. Es importante estar atento a los cambios en el estado de salud de los pacientes con terapia sistémica, puesto que pueden presentar tuberculosis con síntomas inicialmente discretos y, después, manifestaciones extrapulmonares potencialmente graves.

## 8.6 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO BIOLÓGICO MÁS INDICADO EN ADULTOS CON PSORIASIS MODERADA A GRAVE

**8.6.1 Pregunta 6.** ¿Cuál es el tratamiento farmacológico biológico más indicado en adultos con psoriasis moderada a grave?

**8.6.2 Recomendaciones**

14



**Se recomienda el uso de terapia biológica en adultos con psoriasis moderada a grave en quienes las terapias sistémicas no biológicas hayan fallado o estén contraindicadas.**

**Los esquemas indicados a partir de la evidencia evaluada son, en orden alfabético: adalimumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab y ustekinumab.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja)*

PBP



**La elección del medicamento biológico a usar debe hacerse de forma individual y a la luz de la gravedad y extensión de la enfermedad, las comorbilidades, los tiempos de acción del medicamento, las preferencias del paciente, el perfil de eventos adversos de la terapia y la disponibilidad en el país.**

### 8.6.3 Resumen de la evidencia

Se incluyeron 5 RSL<sup>(36-40)</sup> y 10 ECA<sup>(41-50)</sup> para identificar el tratamiento farmacológico biológico más indicado. Las revisiones sistemáticas evaluadas muestran evidencia a favor de todos los biológicos incluidos comparados con placebo en el tratamiento de los pacientes adultos con psoriasis moderada a grave, a corto y a largo plazo.

La seguridad del tratamiento con biológicos fue evaluada en todos los estudios incluidos y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la ocurrencia de los eventos adversos al compararlos con el grupo placebo. Además, en su mayoría, los eventos reportados fueron leves y se resolvieron sin secuelas. Los estudios no aportan evidencia a favor de la ocurrencia de tumores o malignidad, aunque los autores afirman que el poco tiempo de seguimiento de la mayoría de los estudios no es suficiente para evaluar este desenlace.

Las revisiones sistemáticas que realizaron comparaciones entre biológicos fueron, en su mayoría, metaa-

nálisis en red, que aportan evidencia indirecta. Por este motivo, se procedió a seleccionar ensayos clínicos, aleatorizados, controlados, fase III, con una calidad de la evidencia moderada-alta, que realizaron comparaciones cabeza-cabeza con algunos de los biológicos incluidos. De acuerdo con esto, se encontró evidencia a favor del secukinumab y ustekinumab, frente a etanercept y adalimumab. Otro estudio demostró que el secukinumab es superior comparado con ustekinumab cuando se evalúan desenlaces de eficacia, como el PASI 75, PASI 90, calidad de vida mediante el puntaje DLQI y la ocurrencia de eventos adversos.

Con respecto al ixekizumab, fueron evaluados dos ensayos clínicos que ofrecen evidencia a favor frente al placebo y al etanercept, en el tratamiento de estos pacientes, con una calidad de la evidencia alta. Sin embargo, no se encontraron revisiones sistemáticas ni ensayos clínicos que comparen con otro biológico.

A continuación, se describe la evidencia para cada uno de los biológicos reportados.

### 8.6.3.1 ADALIMUMAB

En una revisión sistemática (AMSTAR 11/11) elaborada por Nast y colaboradores<sup>(36)</sup>, se evaluó la eficacia del tratamiento con adalimumab en pacientes con psoriasis moderada a grave, midiendo la proporción de pacientes que lograban una mejoría del 75 % en el PASI a la semana 28 de tratamiento, y se encontró que fue superior frente al placebo. La revisión evaluó tres esquemas de tratamiento, incluyendo un solo estudio para la dosis de 40 mg, 1 vez a la semana, y 80 mg, 1 vez a la semana, que encontró un RR de 5,04 (IC 95 %: 2,31 a 11,01) y de 6,21 (IC 95 %: 2,90 a 13,28), respectivamente. Para el esquema de 80 mg al inicio de semana y 40 mg al final de la semana, se incluyeron 3 ensayos clínicos que sumaron 899 pacientes expuestos a adalimumab versus 496 expuestos a placebo, que reportaron un RR de 8,71 (IC 95 %: 5,93 a 12,77). En cuanto al PASI 90, encontraron un RR de 23,17 (IC 95 %: 12,51 a 42,91; I<sup>2</sup> = 0 %) para el segundo esquema de tratamiento. Con respecto a la calidad de vida, los autores determinaron la reducción absoluta de la media en el puntaje DLQI a la semana 28 de tratamiento, que incluyó solo 1 estudio, en el que 43 pacientes recibieron adalimumab y 46 recibieron placebo, para una diferencia de medias significativa de 4,20 (IC 95 %: 1,54 a 6,86). En cuanto a la seguridad, se evaluó el desarrollo de por lo menos 1 evento adverso serio, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre el adalimumab y el placebo (RR: 0,75; IC 95 %: 0,14 a 3,95). La calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática, evaluada mediante el riesgo de sesgos de Cochrane, es baja, porque no es claro el procedimiento en la aleatorización, ocultamiento y asignación del tratamiento.

El estudio de extensión del ensayo clínico REVEAL, que comparó adalimumab con placebo, reportó desenlaces a los 3 años de seguimiento en los pacientes reclutados en el ensayo original. A las 160 semanas, el PASI 75 fue del 79 % (26/33) en quienes no habían alcanzado el PASI 75 a la semana 16 y del 70 % (7/10) en quienes tenían un PASI 50, pero no PASI 75 a la semana 33. En los 250 pacientes que alcanzaron un PASI 75 en el ensayo original, los resultados de PASI 75, PASI 90 y PASI 100 a la semana 160 fueron del 76 %, 50 % y 31 %, respectivamente. La frecuencia de eventos adversos reportados fue menos del 0,1 % para tuberculosis, 7,3 % para eventos adversos serios, 1,5 % para infección seria, 4,7 % para suspensión de tratamiento por evento adverso, 0,7 % para tumores sólidos, 0,8 % para cáncer de piel no melanoma y 0 % para linfoma<sup>(41)</sup>.

Una revisión sistemática y metaanálisis de compara-

ciones indirectas, realizada por Galván y colaboradores<sup>(37)</sup>, comparó la eficacia de adalimumab *versus* etanercept. Incluyeron 14 estudios entre metaanálisis y ensayos clínicos y determinaron una reducción absoluta del riesgo en el PASI 75 entre los estudios comparados con placebo. De acuerdo con esto, encontraron que el adalimumab fue estadísticamente superior que el etanercept, con un RAR del 12 % (IC 95 %: 5,9 a 18); sin embargo, los autores informaron que el intervalo de confianza de esta comparación no alcanzó la relevancia clínica límite del 25 % fijada por ellos. Por tanto, teniendo en cuenta el impacto económico, concluyen que no hay diferencias clínicamente relevantes.

En la evaluación de la evidencia se incluyó el estudio BELIEVE<sup>(42)</sup>, que comparó la eficacia de adalimumab combinado con calcipotriol-betametasona tópica *versus* adalimumab combinado con un vehículo tópico. El seguimiento se hizo durante 16 semanas e incluyó 364 pacientes en el grupo de adalimumab más vehículo y 366 en el grupo de adalimumab más calcipotriol-betametasona. Los autores encontraron que la combinación con calcipotriol-betametasona no es superior a la combinación de adalimumab con vehículo, cuando se midió el 75 % de la mejoría en el PASI, con una calidad de la evidencia alta (el 64,8 % de los pacientes en el grupo de combinación adalimumab más calcipotriol-betametasona alcanzó el PASI 75 a las 16 semanas de tratamiento *versus* el 70,9 % en el otro grupo).

### 8.6.3.2 INFILIXIMAB

En una revisión sistemática (AMSTAR 11/11) elaborada por Nast y colaboradores<sup>(36)</sup>, se evaluó la eficacia del infliximab comparado con placebo, en dosis de 5 mg/kg durante 24 a 26 semanas, en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada a grave, y se encontró que era superior en el PASI 75 (RR: 13,07; IC 95 %: 8,60 a 19,87; x<sup>2</sup> = 1,11; df = 3 [p = 0,77]; I<sup>2</sup> = 0 %). Se sumaron 534 pacientes en el grupo expuesto a infliximab *versus* 349 pacientes en el grupo placebo. La calidad de la evidencia de los estudios incluidos fue moderada, por riesgo de sesgos. Para el desenlace de PASI 90, se incluyeron 3 estudios, 450 pacientes en el grupo expuesto a infliximab en 5 mg/kg, con seguimiento a las semanas 24 y 26, y 304 pacientes en el grupo placebo, donde se encontró que era muy superior (RR: 31; IC 95 %: 13,45 a 71,46; x<sup>2</sup> = 0,21; df = 2 [p = 0,90], I<sup>2</sup> = 0 %). La calidad de la evidencia de los estudios incluidos fue moderada, debido al riesgo de sesgos. La calidad de vida se evaluó mediante la reducción absoluta de la media del puntaje DLQI a la semana 24 de seguimiento. Solamente se incluyó 1 estudio, donde se encontró una

diferencia de medias de 9,8 (IC 95 %: 8,19 a 11,41), con una calidad de la evidencia moderada, por riesgo de sesgos. Con respecto al desarrollo de eventos adversos serios, no se encontró una relación estadísticamente significativa al comparar con placebo (RR: 2,16; IC 95 %: 0,65 a 7,17).

Un estudio de extensión de infliximab<sup>(43)</sup> reportó que entre el 47 % (39/83) y el 80 % (81/101) de los pacientes alcanzó el PASI 75 a la semana 52 y entre el 31 % (4/13) y el 71 % (15/21) de los pacientes con PASI 90, a la semana 100. Este estudio fue suspendido prematuramente por efectos adversos, principalmente asociados con la infusión (15 % en el grupo tratado de forma intermitente). Se reportaron infecciones serias entre el 1 % y el 5 % de los pacientes, 3 casos de neoplasias y un número de casos de tuberculosis diseminada y pulmonar, que no fue especificado.

### 8.6.3.3 ETANERCEPT

En una revisión sistemática (AMSTAR 11/11) elaborada por Nast y colaboradores<sup>(36)</sup>, se evaluó la eficacia de etanercept comparado con placebo en el tratamiento de pacientes con psoriasis moderada a grave. Fueron evaluados 3 esquemas de tratamiento y se encontró que el etanercept fue superior al placebo en todos. El primer esquema evaluado fue el de 50 mg cada semana, durante 24 semanas, y etanercept en 50 mg, 2 veces por semana, durante 24 semanas, o en 50 mg, 2 veces por semana, durante 12 semanas, continuando con 50 mg, 1 vez por semana, hasta la semana 24. En el primer esquema, se incluyeron 4 estudios que evaluaron 253 pacientes expuestos a etanercept versus 31 pacientes expuestos a placebo. En el segundo y tercer esquema, se incluyeron 5 estudios que evaluaron 605 pacientes expuestos versus 72 pacientes expuestos a placebo. Los riesgos relativos encontrados fueron de 7,04 (IC 95 %: 4,94 a 10,03;  $\chi^2 = 1,38$ ; df = 3 [ $p = 0,71$ ;  $I^2 = 0 \%$ ]) para el primer esquema y de 8,43 (IC 95 %: 6,70 a 10,6;  $\chi^2 = 0,99$ ; df = 4 [ $p = 0,91$ ];  $I^2 = 0 \%$ ) para el segundo y tercer esquema. La calidad de la evidencia de los estudios incluidos fue baja, por riesgo de sesgos. En cuanto al PASI 90, el etanercept demostró ser superior al placebo en todos los esquemas de tratamiento. El análisis incluyó 5 estudios, que sumaron 1162 pacientes para el grupo expuesto a etanercept y 962 para el grupo placebo, con un RR resumen de 19,14 (IC 95 %: 11,59 a 31,6;  $\chi^2 = 0,73$ ; df = 5 [ $p = 0,98$ ];  $I^2 = 0 \%$ ). Con respecto a la calidad de vida, los autores evaluaron el porcentaje de reducción de la media del puntaje DLQI en la semana 24, y encontraron una diferencia de medias de 57 (IC 95 %: 38,52 a 75,48).

Esta revisión sistemática<sup>(36)</sup> también evaluó la eficacia de etanercept comparado con otros medicamentos biológicos, a través de ensayos clínicos que hicieron comparaciones cabeza-cabeza. El etanercept en 50 mg, 2 veces a la semana, versus infliximab en 5 mg/kg, mostró ser inferior a infliximab, a las 24 semanas de tratamiento, de acuerdo con el PASI 75 (RR: 0,48; IC 95 %: 0,26 a 0,89). Para etanercept en 50 mg, 2 veces a la semana versus secukinumab en 150 mg, encontró diferencias estadísticamente significativas a favor del secukinumab, según el PASI 75 (RR: 0,80; IC 95 %: 0,72 a 0,89) y el PASI 90 (RR: 0,67; IC 95 %: 0,57 a 0,79). De igual forma, secukinumab en 300 mg mostró ser superior a etanercept, de acuerdo con el PASI 75 (RR: 0,72; IC 95 %: 0,65 a 0,79) y el PASI 90 (RR: 0,54; IC 95 %: 0,46 a 0,63). Para ambas comparaciones, se incluyó un solo ensayo clínico con alta calidad de la evidencia.

### 8.6.3.4 USTEKINUMAB

En una revisión sistemática Cochrane (AMSTAR 11/11) elaborada por Nast y colaboradores<sup>(36)</sup>, se evaluó la eficacia de ustekinumab en dosis de 45 mg y 90 mg, con un seguimiento en el tratamiento de 28 semanas, y se encontró que era superior al placebo, según el desenlace PASI 75. La revisión incluyó 5 estudios que sumaron 1624 pacientes expuestos al ustekinumab versus 62 pacientes expuestos a placebo, con un RR resumen de 11,39 (IC 95 %: 8,94 a 14,51;  $\chi^2 = 0,42$ ; df = 4 [ $p = 0,98$ ];  $I^2 = 0 \%$ ). Al realizar comparaciones con las dos dosis de tratamiento, para ustekinumab en 45 mg hubo un RR de 11,60 (IC 95 %: 8,77 a 15,63;  $\chi^2 = 0,67$ ; df = 1 [ $p = 1$ ;  $I^2 = 0 \%$ ]) y para ustekinumab en 90 mg, un RR de 11,60 (IC 95 %: 8,67 a 15,33;  $\chi^2 = 0,42$ ; df = 4 [ $p = 0,98$ ];  $I^2 = 0 \%$ ). De igual forma, ustekinumab mostró ser superior comparado con placebo para el desenlace PASI 90 (RR: 31,63; IC 95 %: 19,43 a 51,51;  $\chi^2 = 0,87$ ; df = 4 [ $p = 0,93$ ];  $I^2 = 0 \%$ ), que incluyó 5 estudios que sumaron 1624 pacientes expuestos a secukinumab y 919 pacientes expuestos al placebo, con un seguimiento de 28 semanas.

La revisión sistemática de Meng y colaboradores<sup>(38)</sup> evaluó la eficacia de ustekinumab comparado con placebo en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada a grave. La revisión seleccionó un total de 9 estudios; sin embargo, en 5 de ellos, y según el PASI 75, el ustekinumab demostró ser superior en las dosis de 45 mg y 90 mg (RR: 18,28; IC 95 %: 12,76 a 26,17;  $p < 0,001$ ; RR: 20,21; IC 95 %: 13,85 a 29,49;  $p < 0,001$ , respectivamente). De igual manera, para el desenlace PASI 90, se encontró que ustekinumab, en dosis de 45 mg y 90 mg, fue superior comparado con

placebo a las 12 semanas de seguimiento, sin diferencias estadísticamente significativas en la comparación de las dos dosis empleadas (RR: 21,51; IC 95 %: 10,22 a 45,28;  $p < 0,001$ ; RR: 18,77; IC 95 %: 8,38 a 42,04;  $p < 0,001$ , respectivamente). Para el desenlace de DLQI de 0 a 1 a las 12 semanas, ustekinumab, en dosis de 45 mg y 90 mg, fue superior comparado con placebo, sin diferencias estadísticamente significativas en la comparación de las dos dosis empleadas (RR: 12,66; IC 95 %: 8,86 a 18,10;  $p < 0,001$ ; RR: 12,87; IC 95 %: 9,01 a 18,40;  $p < 0,001$ , respectivamente). Con respecto a la ocurrencia de eventos adversos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. Los eventos adversos más reportados fueron cefalea, dolor de espalda, infecciones del tracto respiratorio superior y artralgias.

Una revisión sistemática y metaanálisis de comparaciones indirectas, realizada por Galván y colaboradores<sup>(37)</sup>, comparó la eficacia de ustekinumab *versus* etanercept. Incluyeron 14 estudios entre metaanálisis y ensayos clínicos y determinaron la reducción absoluta del riesgo en el PASI 75 entre los estudios comparados con placebo. Una de las comparaciones hechas reporta que ustekinumab es estadísticamente superior a etanercept, con un RAR del 11 % (IC 95 %: 5,3 a 16,7). Sin embargo, los autores consideraron que estos resultados no son clínicamente relevantes, teniendo en cuenta el impacto económico de las intervenciones.

Otra revisión sistemática y metaanálisis realizado por Lin y colaboradores<sup>(39)</sup> encontró que ustekinumab (90 mg a las 0 y a las 4 semanas, y después cada 12 semanas) fue el segundo agente biológico con mejores resultados en PASI 50, PASI 75 y PASI 90 comparado con placebo, y el segundo biológico más eficaz en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave, después del infliximab, comparado con adalimumab y etanercept. Sin embargo, los autores reportaron que varios de los estudios incluidos, sobre todo aquellos que compararon ustekinumab *versus* placebo, incluyeron pacientes que, antes de la intervención, habían recibido tratamiento con otros biológicos. Otra limitación reportada por los autores es que el tiempo de seguimiento solo fue en la fase de inducción, por lo que se desconoce si la respuesta de los biológicos evaluados se sostenga en un tratamiento a largo plazo. Este estudio seleccionó 17 ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Todos hicieron comparaciones contra placebo. Solo uno comparó ustekinumab *versus* etanercept. Se hicieron comparaciones indirectas entre biológicos mediante un modelo de red bayesiana. El

puntaje Jadad de los estudios incluidos estuvo entre 3 y 5 puntos, con una alta calidad de los estudios para la mayoría.

Otra revisión sistemática desarrollada por Tzellos y colaboradores<sup>(44)</sup> evaluó la tasa de eventos cardiovasculares serios en pacientes adultos con psoriasis y que recibieron tratamiento con ustekinumab. Se incluyeron 5 estudios y se encontró una incidencia del 0,28% y un OR respecto a placebo de 3,96 (IC 95 %: 0,51 a 30,41).

Para continuar con la evaluación de la evidencia, se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y controlados, que hicieran comparaciones cabeza-cabeza. Uno de ellos fue el estudio ACCEPT<sup>(51)</sup>, que incluyó pacientes mayores de 18 años diagnosticados con psoriasis en placas, por lo menos 6 meses antes, y que fueran candidatos a fototerapia o terapia sistémica con PASI de 12 o más, quienes no habían recibido previamente ustekinumab ni etanercept como tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos: ustekinumab en 45 mg (0 y 4 semanas; 209 pacientes), ustekinumab en 90 mg (0 y 4 semanas; 347 pacientes) y etanercept en 50 mg, 2 veces a la semana, durante 12 semanas (347 pacientes). El cegamiento solamente fue para los investigadores. Los pacientes con etanercept que no respondían a las 12 semanas recibían ustekinumab. Los pacientes que respondían a las 12 semanas, se les suspendía el tratamiento. En caso de recaída, recibían nuevamente ustekinumab. Los resultados fueron: PASI 75 a la semana 12: el 67,5 % de los pacientes que recibieron ustekinumab en 45 mg y el 73,8 % de los que recibieron ustekinumab en 90 mg, comparados con solo el 56,8 % de los que recibieron etanercept. PASI 90 a la semana 12: el 36,4 % para quienes recibieron ustekinumab en 45 mg, el 44,7 % para ustekinumab en 90 mg y el 23,1 % para etanercept. En cuanto a los pacientes que no respondieron al tratamiento con etanercept a la semana 12 y fueron asignados a recibir ustekinumab, el 48,9 % y el 23,4 % alcanzaron el PASI 75 y PASI 90, respectivamente. En los pacientes que suspendieron el tratamiento a la semana 12 por protocolo, la mediana de tiempo de recurrencia fue de 14,4, 18,1 y 7,3 semanas, para ustekinumab en 45 mg, 90 mg y etanercept, respectivamente. Eventos adversos: en el grupo de ustekinumab en 45 mg, el 66 % de los pacientes reportó eventos adversos; en el grupo de ustekinumab en 90 mg, fue el 69,2 %; y en el grupo de etanercept, el 70 %. El 1,9 %, 1,2 % y 2,3 %, respectivamente, suspendieron el tratamiento debido a los eventos adversos. Los pacientes que recibieron etanercept describieron reacciones locales por las inyecciones, posiblemente

por su mayor número, pero estas fueron leves. Hubo infecciones serias en 2 pacientes que recibieron ustekinumab en 45 mg, 10 en el grupo con 90 mg y 4 en el grupo de etanercept. En los pacientes que alcanzaron una PGA mínima o clara a la semana 12 del estudio se suspendió el tratamiento y se midió el tiempo de recurrencia, que fue de 14,4 semanas (mediana) para el grupo de ustekinumab en 45 mg, de 18,1 semanas para el brazo de 90 mg y de 7,3 semanas para el brazo de etanercept. Después de la recurrencia, los pacientes fueron tratados con ustekinumab y se encontró que el 84,4 % de los pacientes alcanzaron una PGA de 0 a 2 a las 12 semanas de retratamiento.

Luego de las 12 semanas, el estudio ACCEPT continuó el tratamiento inicial y adicionalmente trató con ustekinumab a los pacientes que habían fallado a etanercept, haciendo un seguimiento hasta las 64 semanas para eventos adversos<sup>(51)</sup>. La frecuencia de eventos adversos que requirieron suspensión de tratamiento para el brazo con etanercept previo, ustekinumab en 45 mg y en 90 mg fue del 0,7 %, 2,4 % y 2,9 %, respectivamente. Para la infección que requirió tratamiento, los porcentajes fueron del 11,2 %, 28,2 % y 28,5 %, respectivamente; para cáncer de piel no melanoma fueron del 0,3 %, 1 % y 1,7 %, respectivamente; y para otros cánceres fueron del 0,3 %, 1 % y 1,6 %, respectivamente. El estudio solo reportó resultados de eficacia a las 28 semanas para el subgrupo con etanercept previo, con un PASI 75 del 48,9 % y un PASI 90 del 23,4 %.

El estudio PHOENIX 1, un ensayo clínico fase III, desarrollado por Kimball y colaboradores, evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con ustekinumab en pacientes con psoriasis moderada a grave, durante 4 períodos y con un seguimiento a 5 años<sup>(45)</sup>. El estudio incluyó pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de 6 meses y sin respuesta al tratamiento sistémico o a la fototerapia. Los períodos de tratamiento fueron descritos así: uno inicial, de 12 semanas, controlado con placebo; un período subsecuente, de 28 semanas de cambio de placebo a tratamiento activo; un período de suspensión de la aleatorización y de retratamiento, que inició en la semana 40; y un período de seguimiento a largo plazo, que inició en la semana 52 y se extendió durante 4 años. El protocolo no permitió ajuste en la dosis, pero sí en los intervalos de estas, de 12 a 8 semanas en el segundo período, de acuerdo con el criterio del investigador. Se aleatorizaron 766 pacientes para recibir ustekinumab en 45 mg, en 90 mg o placebo. Un total de 753 pacientes recibieron por lo menos una dosis de ustekinumab, y de estos, el 68,5 %

(n.º = 517) completó el tiempo de seguimiento de 5 años. El 8 % de los pacientes descontinuó el tratamiento por seguridad (n.º = 63) y eficacia (n.º = 62), y el 4 % (n.º = 33) se perdió durante el seguimiento. A continuación, se describen los resultados del estudio:

- La proporción de pacientes que alcanzaron el PASI 75 fue similar en la semana 76 (45 mg: 61,2 %; 90 mg: 72,4 %) y en la semana 244 (45 mg: 63,4 %; 90 mg: 72,0 %), lo que sugiere que la respuesta clínica se mantuvo durante el tiempo.
- Se encontró una diferencia del 10 % en la proporción de pacientes que alcanzaron el PASI 75, entre los que recibieron ustekinumab en 45 mg y en 90 mg a la semana 244 de seguimiento.
- Se encontraron las siguientes proporciones para el PASI 90: 39,7 % y 49 %; y para el PASI 100: 21,6 % y 26,4 %; en pacientes que recibieron ustekinumab en 45 mg y 90 mg, respectivamente, a la semana 244 de seguimiento.
- En los pacientes que respondieron favorablemente al tratamiento y a quienes se les ajustó la dosis para recibirla cada 8 semanas a partir de la semana 28 o 40, se observaron las siguientes tasas de respuesta: PASI 75 en la semana 60 y hasta la semana 244: 57,6 % (45 mg) y 55,1 % (90 mg).
- La proporción de pacientes que alcanzaron el PASI 75 y PASI 90 en la semana 40 fue aleatorizada a recibir tratamiento cada 12 semanas. Se encontraron las siguientes tasas de respuesta en la semana 244 de seguimiento: PASI 75 (45 mg: 79,1 %; 90 mg: 80,8 %), PASI 90 (45 mg: 47,8 %; 90 mg: 58,9 %) y PASI 100 (45 mg: 31,3 %; 90 mg: 38,45 %).
- El cambio en la media del puntaje DLQI del inicio del estudio a la semana 76 fue de  $9,1 \pm 7,0$  (45 mg) y de  $9,6 \pm 6,3$  (90 mg). En la semana 244, fue de  $7,2 \pm 6,9$  (45 mg) y de  $8,1 \pm 5,8$  (90 mg).

Los resultados de seguridad fueron evaluados en los 753 pacientes que recibieron por lo menos una dosis de ustekinumab. Las tasas de eventos adversos, eventos adversos serios, malignidad, infección y eventos adversos cardiovasculares fueron similares en los grupos de pacientes que recibieron ustekinumab en 45 mg y 90 mg, lo que sugiere que no hay efectos dependientes de la dosis. Los eventos adversos reportados durante el estudio fueron:

- 32 infecciones serias (13: 45 mg; 19: 90 mg).
- Cáncer de piel no melanoma en 14 pacientes (10: 45 mg; 4: 90 mg).
- Otras malignidades en 15 pacientes (9: 45 mg; 6: 90 mg).

- Eventos cardiovasculares en 10 pacientes (8: 45 mg; 2: 90 mg).
- Muerte en 5 pacientes (1: 45 mg; 4: 90 mg).
- No hubo casos de toxicidad acumulada por el aumento del tiempo de exposición a ustekinumab.
- Las tasas de inmunogenicidad permanecieron bajas durante los 5 años. Los anticuerpos para ustekinumab fueron detectados en el 5,2 % de los pacientes (39/746). Solo un paciente presentó anticuerpos entre la semana 76 y los 3 años de seguimiento. No se reportaron casos de desarrollo de anticuerpos entre los 3 y 5 años.

El estudio PHOENIX 2, elaborado por Langley y colaboradores, evaluó la eficacia y seguridad de ustekinumab a largo plazo, pero, a diferencia del estudio PHOENIX 1, por protocolo se ajustó la dosis o el intervalo de la dosis de acuerdo con la respuesta clínica<sup>(46)</sup>. Los pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos: grupo 1: 45 mg; grupo 2: 90 mg; grupo 3: placebo. El seguimiento se llevó a cabo en varios períodos: uno inicial, controlado con placebo (0-4 semanas); un período de cambio de placebo a tratamiento activo (12-28 semanas), un período de ajuste del intervalo de la dosis (28-52 semanas) y un seguimiento a largo plazo durante 5 años. El primer ajuste del intervalo de la dosis se realizó a la semana 28, de la siguiente forma: los pacientes no respondedores (PASI < 50) fueron retirados del estudio; los pacientes de los grupos 1 y 2 que respondieron parcialmente al tratamiento inicial (PASI 50-75) fueron aleatorizados a recibir ustekinumab cada 8 semanas o cada 12 semanas; y los pacientes respondedores (PASI ≥ 75) continuaron recibiendo el tratamiento activo cada 12 semanas. A la semana 40, se llevó a cabo el segundo ajuste del intervalo de la dosis teniendo en cuenta los criterios anteriormente descritos. A partir de la semana 52, se suspendió el cegamiento y el ajuste de la dosis o del intervalo de la dosis lo hizo el investigador, según su criterio, de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. El proceso de aleatorización inicial fue, además, estratificado por el sitio donde se desarrolló la investigación, el peso (< 90 kg o > 90 kg), la respuesta inadecuada y la contraindicación o intolerancia a menos de 3 o más de 3 tratamientos sistémicos. Con respecto a la dosis, en los pacientes que recibían ustekinumab en 45 mg cada 12 semanas, inicialmente se ajustó el intervalo a cada 8 semanas y, ulteriormente, la dosis, ajustada en 90 mg cada 8 semanas. En los pacientes que recibían ustekinumab en 90 mg, solamente se ajustó el intervalo de la dosis. Un total de 1230 pacientes fue autorizado a recibir por lo menos 1 dosis de ustekinumab, 849 (70 %) finalizaron el tiempo de seguimiento de 5

años, el 7,8 % suspendió el tratamiento por falta de eficacia, el 9,8 % por seguridad y el 4,4 % se perdió durante el seguimiento. Las características clínicas y demográficas de los pacientes fueron similares entre los grupos de tratamiento. A continuación, se describen los resultados del estudio:

- PASI 75 a la semana 244 (45 mg: 76,5 %; 90 mg: 78,6 %).
- PASI 90 a la semana 244 (45 mg: 50 %; 90 mg: 55,5 %).
- PASI 100 a la semana 244 (45 mg: 28,1 %; 90 mg: 31,3 %).
- La incidencia de ajuste de la dosis en el grupo de pacientes que recibió ustekinumab en 45 mg fue mayor que en el grupo que recibió 90 mg.
- La mayor proporción de pacientes que requirieron ajuste en la dosis se observó en los pacientes con peso > 100 kg y en quienes habían sido aleatorizados a recibir ustekinumab en 45 mg.
- Durante el período de ajuste de dosis (semana 28 a 52), la tasa de PASI 75 no fue diferente entre los pacientes que fueron realeatorizados a recibir tratamiento cada 8 semanas y entre aquellos que continuaron cada 12 semanas en el grupo de 45 mg (34,9 % versus 31,3 %;  $p = 0,718$ ). Sin embargo, se observó una mejoría significativa en el grupo de pacientes que recibieron 90 mg y a quienes se les ajustó la dosis a cada 8 semanas (68,8 % versus 33,3 %;  $p = 0,004$ ).
- La proporción de pacientes a quienes se les ajustó tempranamente la dosis en el grupo de 45 mg, que alcanzaron el PASI 75, fue incrementándose durante la extensión del seguimiento, hasta llegar a ser cercana a la proporción de pacientes que recibieron 90 mg, mientras que en el grupo de pacientes de 90 mg, a quienes se les ajustó el intervalo de la dosis tempranamente, permaneció relativamente estable (semana 244, PASI 75: 64,2 % para 45 mg y 67,9 % para 90 mg).
- Los pacientes a quienes se les ajustó la dosis luego de la semana 52, de acuerdo con el juicio del investigador, presentaron una notable mejoría durante el seguimiento, en el grupo de pacientes que inicialmente fueron asignados a 45 mg. En la semana 144, el 57,1 % de los no respondedores y el 88,6 % de los respondedores parciales alcanzaron el PASI 75; el 56,4 % de los respondedores que tenían un PASI 75 menor de 90 alcanzó el PASI 90, y 31,6 % de los respondedores que tenían un PASI 90 menor de 100 alcanzó el PASI 100. En el grupo de pacientes que recibieron 90 mg y que

requirieron ajuste tardío del intervalo de la dosis también se observó mejoría, pero en menor proporción, posiblemente porque el 60 % de los pacientes del grupo que recibió 45 mg requirió inicialmente ajuste del intervalo de la dosis, de cada 12 semanas a cada 8 semanas, y ulteriormente de la dosis, de 45 mg a 90 mg.

- Los pacientes que no necesitaron el ajuste de la dosis durante el seguimiento del estudio mantuvieron su respuesta favorable (semana 244: PASI 75: 91,3%; PASI 90: 74,3%).
- Con respecto a la seguridad, las tasas de eventos adversos y eventos adversos serios de interés fueron similares en los dos grupos de tratamiento y no se observó una tendencia al aumento con el incremento en el tiempo de seguimiento. No se presentaron casos de tuberculosis activa ni otras infecciones de interés (micobacterias atípicas, hongos o salmonela). Las infecciones más comunes fueron diverticulitis (n.<sup>o</sup> = 7), celulitis (n.<sup>o</sup> = 5) y colecistitis (n.<sup>o</sup> = 3). El 5,4 % de los pacientes (62/1202) mostró títulos de anticuerpos positivos para ustekinumab.

El estudio PSOLAR, un análisis longitudinal de un registro de pacientes con psoriasis tratados con biológicos, comparó el tiempo desde el inicio hasta la interrupción o cambio de los diferentes medicamentos, y encontró que ustekinumab presentaba los tiempos más favorables comparado con infliximab (HR: 2,73; IC 95 %: 1,48 a 5,04), adalimumab (HR: 4,16; IC 95 %: 2,80 a 6,20) y etanercept (HR: 4,91; IC 95 %: 3,28 a 7,35), cuando se usaban como primera línea<sup>(47)</sup>. Se requieren estudios experimentales para corroborar este hallazgo.

#### 8.6.3.5 SECUKINUMAB

En una revisión sistemática (AMSTAR 11/11), elaborada por Nast y colaboradores<sup>(36)</sup>, se evaluó la eficacia de secukinumab comparado con placebo. Se encontró que el secukinumab fue superior en los desenlaces evaluados. La revisión sistemática incluyó dos estudios que sumaban 1142 pacientes expuestos a secukinumab y 572 pacientes expuestos a placebo. Para el desenlace PASI 75 a las 24 semanas, se determinó un RR de 11,97 (IC 95 %: 8,83 a 16,23;  $\chi^2 = 0,42$ ; df = 4 [ $p = 0,98$ ];  $I^2 = 0\%$ ) y para PASI 90 (RR: 40,15; IC 95 %: 20,96 a 76,89;  $\chi^2 = 0,01$ ; df = 4 [ $p = 0,87$ ];  $I^2 = 0\%$ ).

Otra revisión sistemática, elaborada por Ryoo y colaboradores<sup>(40)</sup>, evaluó la eficacia de secukinumab en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis. Esta revisión incluyó 7 ensayos clínicos, 4 pivotales

(FIXTURE, ERASURE, FEATURE y JUNCTURE) y 3 no pivotales (SCULPTURE, STATURE y CLEAR). Todos los estudios, excepto uno, compararon la eficacia de secukinumab con placebo. El estudio FIXTURE comparó la eficacia de secukinumab con etanercept. En los 4 estudios pivotales, secukinumab mostró ser superior al placebo. Para el PASI 90, incluyeron 4 estudios que sumaban 1377 pacientes expuestos a secukinumab y 690 pacientes expuestos a placebo. El seguimiento se hizo a 12 semanas y se encontró que secukinumab es superior a placebo (RR: 72,09; IC 95 %: 37,06 a 140,24;  $\chi^2 = 0,50$ ; df = 3 [ $p = 0,92$ ];  $I^2 = 0\%$ ). Con respecto a la seguridad, la suspensión del tratamiento por eventos adversos fue del 6,6 % para secukinumab en 300 mg y del 8,6 % para secukinumab en 150 mg, comparados con 3,3 % para el grupo placebo. La incidencia de eventos adversos serios fue del 5,2 %, 5,4 % y 3,3 %, respectivamente. Durante los ensayos clínicos, 170 pacientes reportaron eventos adversos serios asociados con el uso de secukinumab (neumonía, carcinoma de células basales, fractura, ruptura de tendón, apendicitis, colitis, nefrolitiasis, ataque de pánico y concusión).

Continuando con la evaluación de la evidencia, se seleccionaron ensayos clínicos fase III para evaluar la eficacia de las intervenciones. Uno de ellos fue el ensayo CLEAR, desarrollado por Thaci y colaboradores<sup>(48)</sup>, que comparó la eficacia del tratamiento con secukinumab versus ustekinumab en pacientes con psoriasis. El estudio incluyó pacientes mayores de 18 años diagnosticados con psoriasis en placas por lo menos 6 meses antes y que fueran candidatos a fototerapia o terapia sistémica. Se aleatorizaron 675 pacientes y fueron asignados a recibir secukinumab en 300 mg (1, 2, 3 y luego cada 4 semanas, hasta la semana 48), ustekinumab en 45 mg para menores de 100 kg y en 90 mg para mayores de 100 kg (0, 4 y luego cada 12 semanas, hasta la semana 40). Los resultados fueron: el 79 % de los pacientes que recibieron secukinumab alcanzó el 90 % de mejoría en el PASI a la semana 16 de tratamiento, comparado con un 56,7 % de pacientes en el grupo de ustekinumab ( $p < 0,0001$ ). La proporción de pacientes que lograron el PASI 100 fue mayor en el grupo de secukinumab, con un 44,3 %, comparado con un 28,4 % en el grupo de ustekinumab ( $p < 0,0001$ ). Para el desenlace PASI 75, el 50 % de los pacientes que recibieron secukinumab alcanzó el 75 % de mejoría en el PASI en la semana 16 comparado con el 20,6 % de los pacientes que recibieron ustekinumab ( $p < 0,0001$ ). La calidad de vida fue evaluada mediante el puntaje DLQI, y se encontró que a la semana 16 de tratamiento, el 71,9 % de los pacientes que recibieron secukinumab tuvo un

puntaje de 0/1 *versus* el 57,4 % de los pacientes que recibieron ustekinumab ( $p < 0,0001$ ). Por otro lado, en el grupo de secukinumab, el 64,2 % de los pacientes reportó por lo menos un evento adverso *versus* el 58,3 % en el grupo de ustekinumab. Sin embargo, todos los eventos adversos reportados fueron no serios y no llevaron a la descontinuación del medicamento.

El estudio desarrollado por Langley y colaboradores <sup>(49)</sup> reportó los resultados de los ensayos clínicos ERASURE y FIXTURE, que evaluaron la eficacia del tratamiento de secukinumab comparado con placebo (ERASURE) y secukinumab comparado con etanercept (FIXTURE). Ambos estudios incluyeron pacientes mayores de 18 años diagnosticados con psoriasis en placas por lo menos 6 meses antes, con pobre control con fototerapia o terapia sistémica. El estudio ERASURE aleatorizó pacientes para recibir tratamiento con secukinumab comparado con placebo, quienes tuvieron seguimiento hasta la semana 12. Teniendo en cuenta que no lograron el PASI 75 en la semana 12 y que fueron asignados al grupo placebo, los pacientes no respondedores fueron asignados para el estudio FIXTURE, en el que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con secukinumab *versus* etanercept, con una relación 1:1. Los pacientes asignados al grupo de secukinumab recibieron 300 mg o 150 mg en las semanas 12, 13, 14 y 15, y a partir de la semana 16, cada 4 semanas, durante 48 semanas. Los pacientes asignados al grupo de etanercept recibieron 2 dosis por semana, hasta la semana 12, y luego 1 dosis semanal, hasta la semana 51. Para mantener el cegamiento, ambos grupos recibieron dosis adicionales de placebo. El estudio FIXTURE determinó que el HR para pérdida de la respuesta del tratamiento a la semana 52 fue de 0,30 (IC 95 %: 0,19 a 0,47) para secukinumab en 300 mg *versus* etanercept, y de 0,57 (IC 95 %: 0,38 a 0,85) para secukinumab en 150 mg *versus* etanercept. Para el puntaje DLQI de 0/1 a la semana 12, se encontró: secukinumab en 300 mg, 56,7 %; secukinumab en 150 mg, 50,6 %; etanercept, 34,5 %; y placebo, 6,6 %; con  $p < 0,001$  para 300 mg y 150 mg *versus* cada comparador. A la semana 52, los pacientes que obtuvieron puntaje DLQI de 0/1 fueron: secukinumab en 300 mg, 69,7 %; secukinumab en 150 mg, 56,2 %; y etanercept, 46,9 %. Para evaluar la seguridad, se determinó la tasa de incidencia de eventos adversos serios por 100 pacientes/año (n.º/tasa de incidencia por 100 pacientes/año): secukinumab en 300 mg, 27/6,8; secukinumab en 150 mg, 24/6; y etanercept, 20/7. La tasa de infección sería: secukinumab en 300 mg, n.º = 5/1,1 %; secukinumab en 150 mg, n.º = 3/0,6 %; y etanercept, n.º = 4/1,2 %. El reporte de malignidad o tumores no especificados fue:

secukinumab en 300 mg, n.º = 3/0,6 %; secukinumab en 150 mg, n.º = 2/0,4 %; y etanercept, n.º = 2/0,6 %.

### 8.6.3.6 IXEKIZUMAB

No se encontraron revisiones sistemáticas ni metaanálisis que evaluaran la eficacia de ixekizumab en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada a grave. Por esta razón, se procedió a identificar ensayos clínicos aleatorizados y controlados fase III.

Se revisó el estudio elaborado por Griffiths y colaboradores <sup>(50)</sup>, que reportó los resultados de los ensayos clínicos UNCOVER-2 y UNCOVER-3. Ambos estudios incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de psoriasis, 6 meses antes de la aleatorización, con compromiso del 10 % o más de superficie corporal, con PASI de 12 o más y PGA de 3 o más. Entre mayo 30 de 2012 y diciembre 30 de 2013 se llevó a cabo el estudio UNCOVER-2, y entre agosto 11 de 2012 y febrero 27 de 2014 se llevó a cabo el estudio UNCOVER-3. El seguimiento en ambos estudios fue de 12 semanas. En el estudio UNCOVER-2, los pacientes fueron asignados a recibir placebo subcutáneo (168 pacientes), etanercept en 50 mg, 2 veces a la semana (358 pacientes), ixekizumab en 80 mg, cada 2 semanas (351 pacientes), o ixekizumab, cada 4 semanas (386 pacientes). Los resultados fueron: mejoría en el PASI del 75 %; en el estudio UNCOVER-2, se observó una mayor proporción en los grupos de pacientes que recibieron ixekizumab (placebo, 2,4 %; etanercept, 41,6 %; ixekizumab, administrado cada 4 semanas, 77,5 %; e ixekizumab, cada 2 semanas, 89,7 %). En el estudio UNCOVER-3, también se observó una mayor proporción de pacientes asignados al tratamiento con ixekizumab (placebo, 7,3 %; etanercept, 53,4 %; ixekizumab, cada 4 semanas, 84,2 %, y cada 2 semanas, 87,3 %). Para el desenlace PASI 90, nuevamente se observó una mayor proporción de pacientes en los grupos que recibieron tratamiento con ixekizumab en los dos estudios (UNCOVER-2: placebo, 0,6 %; etanercept, 18,7 %; ixekizumab, cada 4 semanas, 59,7 %; e ixekizumab, cada 2 semanas, 70,7 %). UNCOVER-3: placebo, 3,1%; etanercept, 25,7 %; ixekizumab, cada 4 semanas, 65,3 %; e ixekizumab, cada 2 semanas, 68,1 %. Para el puntaje DLQI de 0/1 en la semana 12: UNCOVER-2: placebo, 6 %; etanercept, 33,8 %; ixekizumab, cada 4 semanas, 59,9 %; e ixekizumab, cada 2 semanas, 64,1 %; y UNCOVER-3: placebo, 7,8 %; etanercept, 43,7 %; ixekizumab, cada 4 semanas, 63,7 %; e ixekizumab, cada 2 semanas, 64,7 %. En ambos estudios, el desarrollo de eventos adversos fue más frecuente en los grupos de pacientes que recibieron tratamiento con ixekizumab, pero ninguno fue serio.

## 8.7 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO BIOLÓGICO MÁS INDICADO EN PACIENTES CON PSORIASIS CON FALLA TERAPÉUTICA AL PRIMER BIOLÓGICO INSTAURADO

8.7.1 Pregunta 7. ¿Cuál es el tratamiento farmacológico biológico más indicado en pacientes con psoriasis con falla terapéutica al primer biológico instaurado?

8.7.2 Recomendaciones

15



Se sugiere la combinación de biológicos anti-FNT y metotrexato en los pacientes con psoriasis moderada a grave en quienes se evidencia artritis psoriásica concomitante o falla primaria o secundaria.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)

16



Se sugiere la combinación de fototerapia UVB con etanercept o ustekinumab en los pacientes con psoriasis moderada a grave en quienes se evidencia falla secundaria.

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)

17



No se sugiere la combinación de fototerapia UVB con adalimumab en los pacientes con psoriasis moderada a grave en quienes se evidencia falla secundaria.

(Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia muy baja)

PBP



Ante la ausencia de evidencia comparativa entre medicamentos o contra placebo y en caso de falla terapéutica primaria a la terapia biológica previa, la elección del medicamento biológico se deberá hacer a partir del criterio clínico, los factores de riesgo del paciente y la farmacocinética de la terapia usada. La indicación del panel es procurar el uso de un medicamento con un blanco terapéutico diferente, aunque esto no asegura el éxito de la nueva terapia.

PBP



Ante la ausencia de evidencia comparativa entre medicamentos o contra placebo y en caso de falla terapéutica secundaria a la terapia biológica previa, la elección del medicamento biológico se deberá hacer a partir del criterio clínico, los factores de riesgo del paciente y la farmacocinética de la terapia usada. La indicación del panel es procurar el uso de un medicamento con un blanco terapéutico similar o diferente, aunque esto no asegura el éxito de la nueva terapia.

### 8.7.3 Resumen de la evidencia

Debido a la falta de revisiones sistemáticas o ensayos clínicos, no se aplicó el AMSTAR en el caso de las RSL o la herramienta de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane para ensayos clínicos. Por lo anterior, no se construyó la tabla de evidencia GRADE para cada uno de los desenlaces propuestos.

Todos los estudios incluidos corresponden a estudios descriptivos sin comparador, en los que se presentan múltiples sesgos, como el sesgo de selección, información, entre otros. Además, este tipo de estudios se limita a describir las características de la población y la condición en salud de estudio, sin permitir hablar de causalidad.

A continuación, se presentarán por desenlace los resultados de los estudios sin comparador, debido a que no se encontraron ensayos clínicos o estudios con esta característica.

#### 8.7.3.1 PASI 75

En los pacientes que presentaron falla terapéutica al etanercept y que fueron tratados con adalimumab, el PASI 75 fue alcanzado a la semana 12, en un rango entre el 27 % y el 77 %; a la semana 16, en un rango del 29 %; a la semana 24, en un rango entre el 5 % y el 71 %; y a las semanas 48-52, en un rango entre el 69 % y el 92 %<sup>(52-58)</sup>.

Similarmente, en el caso de los pacientes tratados con infliximab después de la falla terapéutica con etanercept, el porcentaje de pacientes que alcanzó el PASI 75 a la semana 10 fue del 52 % al 71 %; a la semana 18, del 94 %; y a las semanas 24-26, entre el 55 % y el 74 %<sup>(59-60)</sup>.

#### 8.7.3.2 PASI 90

En el caso de los pacientes tratados con infliximab y que no respondieron al etanercept, Gottlieb y colaboradores<sup>(60)</sup> encontraron que el PASI 90 fue alcanzado a la semana 10 por el 28 % de los pacientes (60 de 211) y a la semana 26 por el 30,1 % (63 de 209).

En los pacientes tratados con adalimumab con falla al etanercept, Van Lumig y colaboradores<sup>(54)</sup> reportaron proporciones de PASI 90 del 10 % (3 de 30) a la semana 12, 7 % (2 de 28) a la semana 24 y 15 % (2 de 13) a la semana 48. Además, Fonseca y colaboradores<sup>(53)</sup> mostraron que el PASI 90 fue alcanzado por el 65,7 % de los casos a las semanas 12 y 24 y por el 62,9 % a la semana

52. De igual forma, en su serie, Martyn-Simmons y colaboradores<sup>(57)</sup> reportaron que el PASI 90 fue alcanzado a la semana 10 y 24 por el 37 % y por el 54 % respectivamente.

#### 8.7.3.3 INFECCIONES (ESPECIALMENTE TUBERCULOSIS)

El reporte de infecciones estuvo entre el 0 % y el 42 %<sup>(56, 58, 60-62)</sup>. No se reportaron infecciones con tuberculosis<sup>(52, 53, 56, 58, 60-63)</sup>.

#### 8.7.3.4 CÁNCER

El estudio realizado por Gottlieb y colaboradores<sup>(60)</sup>, que incluyó 215 pacientes tratados con infliximab con falla terapéutica inicial al etanercept, reportó 2 casos que desarrollaron carcinoma de células escamosas, uno en el cérvix y otro en el antebrazo. Ningún otro estudio reportó algún tipo de cáncer<sup>(52-59, 61-65)</sup>.

#### 8.7.3.5 EVENTOS ADVERSOS CARDÍACOS MAYORES

En el caso del tratamiento con adalimumab, infliximab o etanercept después de la falla terapéutica con un biológico, se presentaron eventos adversos entre un 0 % y un 71 %, y eventos adversos serios, entre un 0 % y un 11 %<sup>(52, 54-56, 59-65)</sup>.

Específicamente, 2 estudios reportaron eventos cardíacos en pacientes tratados con infliximab después de la falla terapéutica con etanercept. Haitz y Kalb<sup>(63)</sup>, en su serie de 19 pacientes, reportaron que el 2 % (n.º = 2) de los pacientes presentó infarto agudo de miocardio (IAM), al igual que Gottlieb y colaboradores<sup>(60)</sup>, que reportaron 1 caso de IAM entre 215 pacientes. Otros estudios no reportaron eventos cardíacos mayores<sup>(52-59, 61, 62, 64, 65)</sup>.

#### 8.7.3.6 MUERTES

Haitz y Kalb<sup>(63)</sup> reportaron 2 muertes causadas por IAM. Los estudios restantes no informaron fallecimientos<sup>(52-62, 64, 65)</sup>.

#### 8.7.3.7 CALIDAD DE VIDA

En pacientes tratados con adalimumab y con falla al etanercept se encontraron cambios promedios en el DLQI entre -3,8 y -8,8 a la semana 16 de tratamiento con respecto al valor de referencia del área de superficie promedio del cuerpo en pacientes con psoriasis.

De igual forma, en pacientes tratados con infliximab y con falla al etanercept, en el estudio de Gottlieb y colaboradores<sup>(60)</sup> se alcanzó un DLQI de 0 o 1 en el 44,2 % de los pacientes (95 de 215) a la semana 10 y en el 41,4

% (89 de 215) a la semana 26. En este mismo estudio, los cambios promedios del DLQI mostraron mejoras a la semana 10, de -10,7, y a la semana 26, de -13,1. Además, Ayala y colaboradores<sup>(59)</sup> demostraron que, a la semana 24, hubo un cambio promedio del DLQI de -13.

En pacientes manejados con etanercept y con falla al

adalimumab, el cambio promedio del DLQI a las 12 semanas de tratamiento fue de -5,8 y hacia la semana 24 presentó un rango entre -3,5 y -6,4<sup>(64, 66)</sup>.

### 8.7.3.8 INMUNOGENICIDAD

No fue reportada inmunogenicidad en los estudios<sup>(52-65)</sup>.

## 8.8 TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA A GRAVE CUANDO HA HABIDO INTERRUPCIÓN O INTERMITENCIA CON EL TRATAMIENTO

**8.8.1 Pregunta 8.** ¿Es eficaz el tratamiento con biológicos en pacientes con psoriasis moderada a grave cuando ha habido interrupción o intermitencia con el tratamiento?

**8.8.2 Recomendación**

18

**Se recomienda suministrar la terapia biológica de forma continua en lugar de intermitente en los pacientes con psoriasis.**

**Nota: la evidencia existente hace referencia a medicamentos anti-FNT.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

### 8.8.3 Resumen de la evidencia

#### 8.8.3.1 INFILXIMAB

##### 8.8.3.1.1 PASI 75

A la semana 12 de tratamiento con infliximab en 5 mg/kg se obtuvieron mejores resultados con la terapia continua que con la terapia intermitente (RR: 1,28; IC 95 %: 1,09 a 1,5;  $p = 0,002$ )<sup>(43)</sup>. De la misma manera, en el estudio de Menter y colaboradores, el tratamiento continuo con infliximab en dosis de 3 mg/kg (RR: 1,53; IC 95 %: 1,21 a 1,94;  $p < 0,001$ ) o de 5 mg/kg (RR: 1,35; IC 95 %: 1,14 a 1,58;  $p < 0,001$ ) presentó mejores resultados que el tratamiento intermitente a las 12 semanas del tratamiento de mantenimiento<sup>(67)</sup>.

En el estudio llevado a cabo por Menter y colaboradores<sup>(67)</sup>, tanto el 54,6 % de los pacientes en terapia continua como el 38,1 % en terapia intermitente (RR: 1,43; IC 95 %: 1,8 a 1,89;  $p = 0,007$ ) alcanzaron el PASI 75 a la semana 36 de tratamiento con infliximab en

5 mg/kg de mantenimiento. De igual forma, según lo reportado por estos autores, con una dosis de infliximab en 3 mg/kg, a la semana 36 de tratamiento se obtuvo un PASI 75 en los pacientes tratados con terapia continua e intermitente en el 64 % y 42 % de los casos, respectivamente (RR: 1,7; IC 95 %: 1,18 a 2,5;  $p = 0,002$ ). A la semana 52 se presentaron resultados similares en el estudio de Reich y colaboradores<sup>(43)</sup>, quienes evidenciaron que un mayor número de pacientes manejados con tratamiento continuo (80 %) con infliximab en 5 mg/kg alcanzó el PASI 75, en comparación con los pacientes tratados de forma intermitente (47 %) (RR: 1,7; IC 95 %: 1,3 a 2,1;  $p < 0,001$ ).

En la semana 100, el 86 % de los pacientes que recibieron tratamiento continuo y el 69 % de los que recibieron tratamiento intermitente alcanzaron el PASI 75; sin embargo, esa diferencia no fue estadísticamente significativa (RR: 1,2; IC 95 %: 0,83 a 1,8;  $p = 0,30$ )<sup>(4)</sup>.

### 8.8.3.1.2 PASI 90

En el estudio de Reich y colaboradores <sup>(43)</sup>, el 51 % de los pacientes que recibieron tratamiento continuo y el 19 % de los pacientes que recibió tratamiento intermitente alcanzaron el PASI 90 (RR: 2,67; IC 95 %: 1,9 a 3,7;  $p < 0,001$ ) a las 12 semanas de tratamiento de mantenimiento con infliximab en 5 mg/kg. Además, en otro estudio <sup>(67)</sup>, los pacientes con terapia continua mostraron mejores resultados en comparación con los que estaban en terapia intermitente, de acuerdo con el PASI 90, ya sea con infliximab en 3 mg/kg (RR: 1,64; IC 95 %: 1,07 a 2,5;  $p = 0,014$ ) o con infliximab en 5 mg/kg (RR: 2,3; IC 95 %: 1,7 a 3,3;  $p < 0,001$ ).

Un estudio, que incluyó pacientes tratados con infliximab en 5 mg/kg, mostró que el 34,3 % de los pacientes en terapia continua y el 10,4 % de los pacientes en terapia intermitente alcanzaron el PASI 90 (RR: 3,2; IC 95 %: 1,8 a 6,0;  $p < 0,001$ ) a la semana 36 de tratamiento, resultado que también se observó en los pacientes tratados con infliximab en 3 mg/kg, tanto para el tratamiento continuo (25 %) como intermitente (9,5 %) (RR: 2,6; IC 95 %: 1,3 a 5,2;  $p = 0,001$ ) <sup>(67)</sup>.

Además, Reich y colaboradores <sup>(43)</sup> mostraron resultados similares en pacientes tratados con infliximab en 5 mg/kg. El 52 % de los pacientes en terapia continua y el 12 % de los pacientes en terapia intermitente alcanzaron el PASI 90 (RR: 4,3; IC 95 %: 2,3 a 8,6;  $p < 0,001$ ) a la semana 52. En el mismo estudio, el 71 % de los casos que recibieron tratamiento continuo y el 31 % de los que recibieron tratamiento intermitente alcanzaron el PASI 90 (RR: 2,32; IC 95 %: 1,002 a 6,7;  $p = 0,020$ ) a la semana 100.

### 8.8.3.1.3 Eventos adversos

Los eventos adversos del tratamiento con infliximab en 5 mg fueron comparables entre los pacientes que estaban en tratamiento continuo e intermitente. En un estudio, el 73 % de los pacientes en el grupo de terapia continua (GCON) y el 71 % de los pacientes en el grupo de terapia intermitente (GINT) presentaron eventos adversos, diferencia que no fue estadísticamente significativa (HR: 1,03; IC 95 %: 0,91 a 1,16;  $p = 0,60$ ) <sup>(27)</sup>. De manera similar en otro estudio, el 83 % del GCON y el 82 % del GINT presentaron eventos adversos (HR: 1,0; IC 95 %: 0,82 a 1,21;  $p = 0,96$ ) <sup>(51)</sup>.

Los eventos adversos más comunes en los dos grupos de tratamiento fueron rinofaringitis (GCON, 21 %; GINT, 22 %), reacciones asociadas con la infusión (GCON, 9 %-19 %; GINT, 15 %-21 %), artralgias (GCON,

10 %; GINT, 14 %) y cefalea (GCON, 6 %; GINT, 11 %) <sup>(43)</sup>. Si bien en los estudios de Reich <sup>(43)</sup> y Menter <sup>(67)</sup> las reacciones asociadas con la infusión fueron más comunes en el grupo de terapia intermitente, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas al analizar sus medidas de asociación: RR: 1,05; IC 95 %: 0,63 a 1,74;  $p = 0,88$ ; y RR: 1,47; IC 95 %: 0,85 a 2,58;  $p = 0,88$ ; respectivamente. Solo se reportó 1 caso (0,4 %) de IAM en pacientes tratados con terapia intermitente.

Los eventos adversos serios del tratamiento con infliximab en 5 mg no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los GCON y GINT. En el estudio llevado a cabo por Reich y colaboradores <sup>(43)</sup>, se presentaron en el 5 % del GCON y en el 1 % del GINT (RR: 0,99; IC 95 %: 0,56 a 1,77;  $p = 1$ ), y en el estudio realizado por Menter y colaboradores <sup>(67)</sup>, ocurrieron en el 3 % y el 2 % del GCON y del GINT, respectivamente (RR: 1,65; IC 95 %: 0,35 a 8,65;  $p = 0,72$ ).

En cuanto al tratamiento con infliximab en 3 mg, el 83 % de los pacientes del GCON y el 88 % de los pacientes del GINT presentaron eventos adversos (RR: 0,96; IC 95 %: 0,80 a 1,17;  $p = 0,79$ ). Con respecto a los eventos adversos serios, tanto el GCON como el GINT reportaron un 4 % y un 3 % de los pacientes, respectivamente (RR: 1,50; IC 95 %: 0,38 a 6,24;  $p = 0,75$ ). Las reacciones asociadas con la infusión fueron más frecuentes en el GINT (29 %) en comparación con el GCON (20 %); sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (RR: 1,25; IC 95 %: 0,79 a 2,0;  $p = 0,34$ ). No se especificaron el tipo de efectos adversos, eventos adversos mayores o eventos adversos serios <sup>(67)</sup>.

### 8.8.3.1.4 Muertes

Se reportaron 2 (1 %) muertes en los pacientes tratados con terapia intermitente y ningún fallecido en los tratados con terapia continua <sup>(43, 67)</sup>. Las muertes fueron secundarias a infarto de miocardio y a trastornos linfoproliferativos y malignidades <sup>(43)</sup>.

### 8.8.3.1.5 Calidad de vida

El estudio de Reich y colaboradores <sup>(43)</sup> mostró que el promedio total del DLQI a la semana 52 fue inferior en el grupo de tratamiento continuo con infliximab, en una dosis de 5 mg/kg (promedio DLQI de 3,0), en comparación con el grupo en tratamiento intermitente (promedio DLQI de 6,1). Similamente, en este mismo estudio, a la semana 100 de tratamiento, el promedio total del DLQI fue inferior en terapia continua (promedio DLQI de 2,1) con respecto a la terapia intermi-

tente (promedio DLQI de 4,9). Dado lo anterior, se puede evidenciar que los pacientes en terapia continua tuvieron mejor calidad de vida, tanto en la semana 52 como en la semana 100 de tratamiento.

De la misma manera, el estudio de Menter y colaboradores<sup>(67)</sup> evaluó la calidad de vida medida a través del DLQI a la semana 50. Se evidenció que la calidad de vida fue mejor con el tratamiento continuo con infliximab que con el tratamiento intermitente; y, a su vez, los cambios en la reducción promedio del DLQI fueron más marcados con el tratamiento continuo en dosis de 5 mg/kg, en comparación con el tratamiento continuo en 3mg/kg o con el tratamiento intermitente en 3 mg/kg o en 5 mg/kg. Específicamente, en el tratamiento continuo con infliximab en 5 mg/kg cada 8 semanas *versus* el tratamiento intermitente, la reducción promedio del DLQI con respecto al valor inicial fue de -8,3, con desviación estándar (DE) de 7,4 y -7,0 (7,7), respectivamente. Con infliximab en 3 mg/kg cada 8 semanas, la terapia continua presentó una reducción promedio del DLQI de -5,7 (7,7) y la terapia intermitente, de -4,6 (7,0).

#### 8.8.3.1.6 Cáncer

Un estudio reportó 3 pacientes con cáncer: 1 caso de cáncer de pulmón en el GINT y 2 casos (carcinoma basocelular y cáncer de colon) en el GCON (RR: 1,96; IC 95 %: 0,14 a 54;  $p = 1$ )<sup>(43)</sup>.

#### 8.8.3.1.7 Infecciones (especialmente tuberculosis)

El estudio de Reich y colaboradores<sup>(43)</sup> mostró que las infecciones serias fueron más frecuentes con la terapia continua (5 %) que con la terapia intermitente (1 %), sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa (RR: 3,2; IC 95 %: 0,8 a 14,9;  $p = 0,088$ ). En dicho estudio, también informaron 2 casos de tuberculosis: 1 caso de tuberculosis diseminada y otro, de tuberculosis pulmonar.

### 8.8.3.2 ADALIMUMAB

#### 8.8.3.2.1 PASI 75

El tratamiento con adalimumab a la semana 48 fue similar para los pacientes tratados con terapia continua e intermitente, debido a que la respuesta fue del 83 % y del 79 %, respectivamente (RR: 1,05; IC 95 %: 0,95 a 1,15;  $p = 0,28$ ). De igual forma, a la semana 108 de tratamiento, se evidenciaron resultados similares, debido a que el GCON mostró respuesta en el 75 % y el GINT en el 73 % de los casos, sin que dicha diferencia fuera estadísticamente significativa (RR: 1,02; IC 95 %: 0,91 a 1,15;  $p = 0,67$ )<sup>(68)</sup>.

#### 8.8.3.2.2 PASI 90

El 58 % de los pacientes del GCON y el 53 % de los pacientes del GINT alcanzaron el PASI 90 a la semana 48 de tratamiento (RR: 1,09; IC 95 %: 0,92 a 1,30;  $p = 0,30$ ). A la semana 108 de tratamiento, el 48 % de los pacientes del GCON como del GINT alcanzó el PASI 90 (RR: 1,0; IC 95 %: 0,82 a 1,22;  $p = 1$ )<sup>(68)</sup>.

#### 8.8.3.2.3 Eventos adversos

El 7,1 % de los pacientes del GCON y el 3,8 % de los pacientes del GINT presentaron eventos adversos serios (RR: 1,94; IC 95 %: 1,08 a 3,55;  $p = 0,017$ ). En cuanto a los eventos adversos, 3 (0,6 %) pacientes del GCON presentaron insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), en comparación con ningún reporte de ICC en los pacientes del GINT<sup>(68)</sup>.

#### 8.8.3.2.4 Muertes

No ocurrieron muertes en el GCON y 1 paciente (0,4 %) falleció en el GINT, quien se suicidó 2 meses después de recibir una dosis de adalimumab<sup>(68)</sup>.

#### 8.8.3.2.5 Calidad de vida

No fue evaluada en el único estudio encontrado con adalimumab<sup>(68)</sup>.

#### 8.8.3.2.6 Cáncer

De los pacientes, 6 (1,3 %) del GCON y 1 (0,2 %) del GINT presentaron patología oncológica (RR: 5,84; IC 95 %: 0,71 a 128;  $p = 0,12$ ). En el GCON, los tipos de cáncer correspondieron a: 1 tumor neuroendocrino, 1 carcinoma renal, 1 neoplasia en lengua y 3 pacientes con cáncer de próstata. En el GINT, 1 paciente presentó cáncer testicular<sup>(68)</sup>.

#### 8.8.3.2.7 Infecciones (especialmente tuberculosis)

Se reportaron 5 (1 %) infecciones serias en el GCON y 4 (0,9 %) en el GINT (RR: 1,21; IC 95 %: 0,28 a 5,34;  $p = 1$ ). Específicamente, los pacientes del GCON presentaron patologías tales como tuberculosis (n.º = 1), celulitis (n.º = 1), infección por *Staphylococcus* (n.º = 1) y gastroenteritis (n.º = 2). Por su parte, en los pacientes del GINT, se informó 1 caso de celulitis y 1 infección del tracto respiratorio superior, así como 2 casos de apendicitis. El caso de tuberculosis fue reportado en un hombre de 34 años con PPD (-) y radiografía de tórax normal<sup>(68)</sup>.

### 8.8.3.3 ETANERCEPT

#### 8.8.3.3.1 Evaluación global de la psoriasis (PGA)

El porcentaje de pacientes que respondieron (PGA de 2 o menos) al tratamiento fue superior en la terapia continua en comparación con la terapia intermitente, a la semana 16 (*70 % versus 51 %; RR: 1,37; IC 95 %: 1,29 a 1,46; p < 0,001*), a la semana 20 (*69 % versus 51 %; RR: 1,36; IC 95 %: 1,27 a 1,45; p < 0,001*) y a la semana 24 de tratamiento (*71 % versus 59 %; RR: 1,19; IC 95 %: 1,12 a 1,26; p < 0,001*)<sup>(64)</sup>. De igual forma, en otro estudio se encontró que, a la semana 54, el promedio de puntaje PGA para los pacientes en terapia continua fue de *1,98 versus 2,51* en los pacientes en terapia intermitente, diferencia que es estadísticamente significativa (*p < 0,001*)<sup>(62)</sup>. Además, los puntajes promedios de PGA basales (*3,6* en ambos grupos) se redujeron de una manera estadísticamente significativa (*p < 0,01*) entre los grupos a la semana 54 (*1,98* en terapia continua *versus 2,51* en terapia intermitente)<sup>(62)</sup>.

En los estudios localizados y revisados no se reportaron evaluaciones para PASI 75 y PASI 90.

#### 8.8.3.3.2 Eventos adversos

La presencia de eventos adversos fue similar en los grupos de tratamiento continuo e intermitente, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. En un estudio, el 54 % de los casos del GCON y el 53 % de los casos del GINT experimentaron eventos adversos (RR: 1,02; IC 95 %: 0,95 a 1,10; *p = 0,47*); de estos, los más comunes fueron: eritema en el sitio de la inyección, cefalea, artralgia y rinoftaringitis. En cuanto a la enfermedad coronaria, se presentó 1 caso (<0,1 %) en el GCON y 2 casos (0,2 %) en el GINT<sup>(69)</sup>. En otro estudio, la proporción de ocurrencia de eventos adversos fue mayor, con valores del 79 % *versus* 75 % para el GCON y el GINT, respectivamente (RR: 1,04; IC 95 %: 0,96 a 1,13; *p = 0,28*)<sup>(62)</sup>.

#### 8.8.3.3.3 Muertes

Los fallecimientos correspondieron a menos del 1 % de los pacientes en terapia intermitente o continua. Las muertes fueron causadas por IAM, cáncer gástrico, hemorragia cerebral y 1 caso de neumonía secundaria a inmunosupresión<sup>(62, 69)</sup>.

#### 8.8.3.3.4 Calidad de vida

En el estudio de Moore y colaboradores, que trató pacientes con etanercept en 50 mg, el porcentaje de mejoramiento con respecto al valor inicial del DLQI fue

prácticamente el mismo a la semana 12 para la terapia continua (66,9 %) y para la terapia intermitente (67,7 %); sin embargo, el porcentaje de mejoramiento del DLQI fue superior para el tratamiento continuo (66,6 %) que para el tratamiento intermitente (54 %) a la semana 24<sup>(69)</sup>.

#### 8.8.3.3.5 Cáncer

Moore y colaboradores<sup>(69)</sup> reportaron malignidad en el 0,3 % de los pacientes del GINT y en el 0,2 % de los pacientes del GCON (RR: 1,99; IC 95 %: 0,31 a 15; *p = 0,68*). En cuanto a los tipos de cáncer, los autores encontraron: carcinoma escamocelular de piel y carcinoma basocelular, glioblastoma multiforme, cáncer de próstata y cáncer de seno. De la misma manera, Ortonne y colaboradores<sup>(62)</sup> encontraron un leve aumento de los casos de malignidad en los pacientes que recibieron terapia intermitente con respecto a los que recibieron terapia continua (1,7 % *versus* 0,6 %), sin que esto haya sido estadísticamente significativo (RR: 2,95; IC 95 %: 0,54 a 21; *p = 0,28*). También reportaron 6 casos de cáncer de piel, 2 en pacientes en terapia continua y 4 casos en terapia intermitente, 1 caso de linfoma no Hodgkin y 1 caso de cáncer gástrico.

#### 8.8.3.3.6 Infecciones (especialmente tuberculosis)

La proporción de infecciones serias informadas fue la misma (0,6 %) para los pacientes del GCON y del GINT (RR: 1,01; IC 95 %: 0,10 a 10; *p = 1*)<sup>(62)</sup>. No se reportaron casos de tuberculosis<sup>(62, 69)</sup>.

## 8.9 TRATAMIENTO COMBINADO CON BIOLÓGICOS MÁS NO BIOLÓGICOS EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA A GRAVE

**8.9.1 Pregunta 9.** ¿Es eficaz el tratamiento combinado con biológicos más no biológicos en pacientes con psoriasis moderada a grave?

**8.9.2 Recomendaciones**

19



**Se sugiere la combinación de biológicos anti-FNT y metotrexato en los pacientes con psoriasis moderada a grave en quienes se evidencia artritis psoriásica concomitante o falla primaria o secundaria.**

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)

20



**Se sugiere la combinación de fototerapia UVB con etanercept o ustekinumab en los pacientes con psoriasis moderada a grave en quienes se evidencia falla secundaria.**

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)

21



**No se sugiere la combinación de fototerapia UVB con adalimumab en los pacientes con psoriasis moderada a grave en quienes se evidencia falla secundaria**

(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)

### 8.9.3 Resumen de la evidencia

La evidencia para responder a esta pregunta fue obtenida a partir de una búsqueda sistemática de GPC. Una GPC cumplió los criterios de calidad metodológica e incluyó comparaciones y desenlaces de interés para la presente guía. La guía corresponde a la guía europea sobre tratamiento sistémico de psoriasis *vulgaris*, publicada en su primera versión en 2009 y actualizada en 2015<sup>(70)</sup>. Esta guía incluye las comparaciones entre acitretín *versus* acitretín más etanercept; etanercept *versus* etanercept más acitretín; y etanercept *versus* etanercept más metotrexato. Debido a que la guía no incluyó la totalidad de las comparaciones de interés, se realizó una búsqueda de evidencia dirigida a obtener revisiones sistemáticas de la literatura.

De esta búsqueda se obtuvo una revisión con resultados para las comparaciones de interés. La RSL de Busard, en 2014<sup>(71)</sup>, reportó desenlaces para las comparaciones

entre etanercept más UVB *versus* etanercept en monoterapia y ustekinumab más UVB *versus* ustekinumab en monoterapia. También informó comparaciones diferentes a las reportadas en la GPC europea para etanercept *versus* etanercept más metotrexato y reportó desenlaces para las comparaciones ya incluidas en la GPC, por lo que no se duplican en el presente informe.

Con el objetivo de explorar otras comparaciones no incluidas en la GPC ni en la revisión, se realizó una búsqueda sistemática de ensayos primarios.

La calidad metodológica de la revisión sistemática fue evaluada mediante la herramienta AMSTAR. La revisión sistemática cumplió con el estándar mínimo de calidad (puntaje de 7/11), con una calificación de 8/9, ya que dos criterios no aplicaron a su evaluación, y dejando como ítem no cumplido únicamente el listado de los estudios excluidos.

A continuación, se describe la evidencia de cada uno de los documentos incluidos para resolver la pregunta de investigación.

### **8.9.3.1 GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA EUROPEAN S3-GUIDELINES ON THE SYSTEMIC TREATMENT OF PSORIASIS VULGARIS – UPDATE 2015**

Esta guía fue desarrollada en La Charité Universidad de Medicina en Berlín, Alemania, e incluyó los resultados para 3 desenlaces relacionados con la combinación de tratamiento sistémico y biológico<sup>(70)</sup>.

En relación con la comparación de acitretín en 0,4 mg/kg, 1 vez al día, *versus* acitretín en 0,4 mg/kg, 1 vez al día, más etanercept en 25 mg, 1 vez a la semana, no se encontraron diferencias en cuanto al PASI de inducción ni al PASI a largo plazo, como tampoco en los pacientes con al menos 1 evento adverso a largo plazo. No se reportaron pérdidas debidas a eventos adversos en el período de inducción. Estos desenlaces mostraron muy baja calidad de la evidencia.

Para la comparación de etanercept en 25 mg, 2 veces a la semana, *versus* etanercept en 25 mg, 1 vez a la semana, más acitretín en 0,4 mg/kg, 1 vez al día, se informaron resultados para los desenlaces del PASI en inducción, PASI a largo plazo y pacientes con al menos 1 evento adverso a largo plazo, sin evidencia de diferencias estadísticamente significativas y con calidad de la evidencia muy baja. No se reportaron abandonos debidos a eventos adversos en el período de inducción en ninguno de los tratamientos.

En relación con la última comparación reportada entre etanercept en 50 mg, 2 veces a la semana/50 mg, 1 vez a la semana *versus* etanercept en 50 mg, 2 veces a la semana/50 mg, 1 vez a la semana, más metotrexato en 7,5-15 mg, se reportó superioridad de la combinación en los desenlaces de PASI 75 en inducción (RR: 0,77; IC 95 %: 0,67 a 0,89), PASI 90 en inducción (RR: 0,68; IC 95 %: 0,51 a 0,91), PGA: aclaramiento total-parcial en inducción (RR: 0,71; IC 95 %: 0,61 a 0,84), PASI 75 a largo plazo (RR: 0,78; IC 95 %: 0,69 a 0,88) y PGA: aclaramiento total-parcial a largo plazo (RR: 0,76; IC 95 %: 0,66 a 0,88), con calidad de evidencia baja; y en los desenlaces de PASI 90 a largo plazo (RR: 0,64; IC 95 %: 0,51 a 0,78) y paciente con al menos 1 evento adverso a largo plazo (RR: 0,8; IC 95 %: 0,7 a 0,91), con calidad moderada. Se informaron tiempos más cortos de inicio de acción (tiempo hasta que el 25 % de los pacientes alcanzara el PASI 75) en el grupo de la combinación (5,5

semanas *versus* 6,8 semanas), con muy baja calidad, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el desenlace de pacientes con al menos 1 evento adverso serio a largo plazo (RR: 1,5; IC 95 %: 0,25 a 8,9), con calidad de la evidencia baja.

### **8.9.3.2 COMBINED USE OF SYSTEMIC AGENTS FOR PSORIASIS. A SYSTEMATIC REVIEW**

La revisión sistemática de Busard y colaboradores<sup>(71)</sup> fue realizada en Holanda y tuvo como objetivos resumir y evaluar críticamente la evidencia sobre eficacia y seguridad de la terapia combinada con agentes sistémicos en la psoriasis en placas.

En relación con el tratamiento combinado de ustekinumab más UVB *versus* ustekinumab solo, se reportó superioridad de la terapia combinada para los desenlaces de PASI 75 en el seguimiento a las 6 semanas (RR: 7,00; IC 95 %: 1,07 a 45,9) y cambio promedio en el PASI a las 6 semanas (DM: 4,1; IC 95 %: 2,69 a 5,51). No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes con eventos adversos serios a las 6 semanas ni en los abandonos causados por eventos adversos a las 6 semanas. Todos los desenlaces con muy baja calidad de la evidencia<sup>(72)</sup>.

En la comparación de etanercept más UVB *versus* etanercept en monoterapia, se reportaron desenlaces para el PASI 75 a las 12 semanas; PASI 90, a las 12 semanas; PGA: aclaramiento total-parcial, a las 12 semanas; cambio promedio en el PASI, a las 12 semanas; cambio promedio en el DLQI, a las 12 semanas; abandonos debidos a falta de eficacia, a las 12 semanas; y proporción de eventos adversos serios, a las 12 semanas, todos sin diferencias estadísticamente significativas entre la combinación y la monoterapia y con muy baja calidad de la evidencia<sup>(72)</sup>.

Las demás comparaciones evaluadas y reportadas en esta RSL fueron incluidas en la GPC presentada, por lo que no se duplica su reporte.

No se encontraron ensayos clínicos que evaluaran la terapia combinada de tratamiento sistémico más biológicos, de fecha anterior o ulterior a la GPC o la RSL, que incluyeran otras comparaciones que no estuvieran presentes en los estudios mencionados.

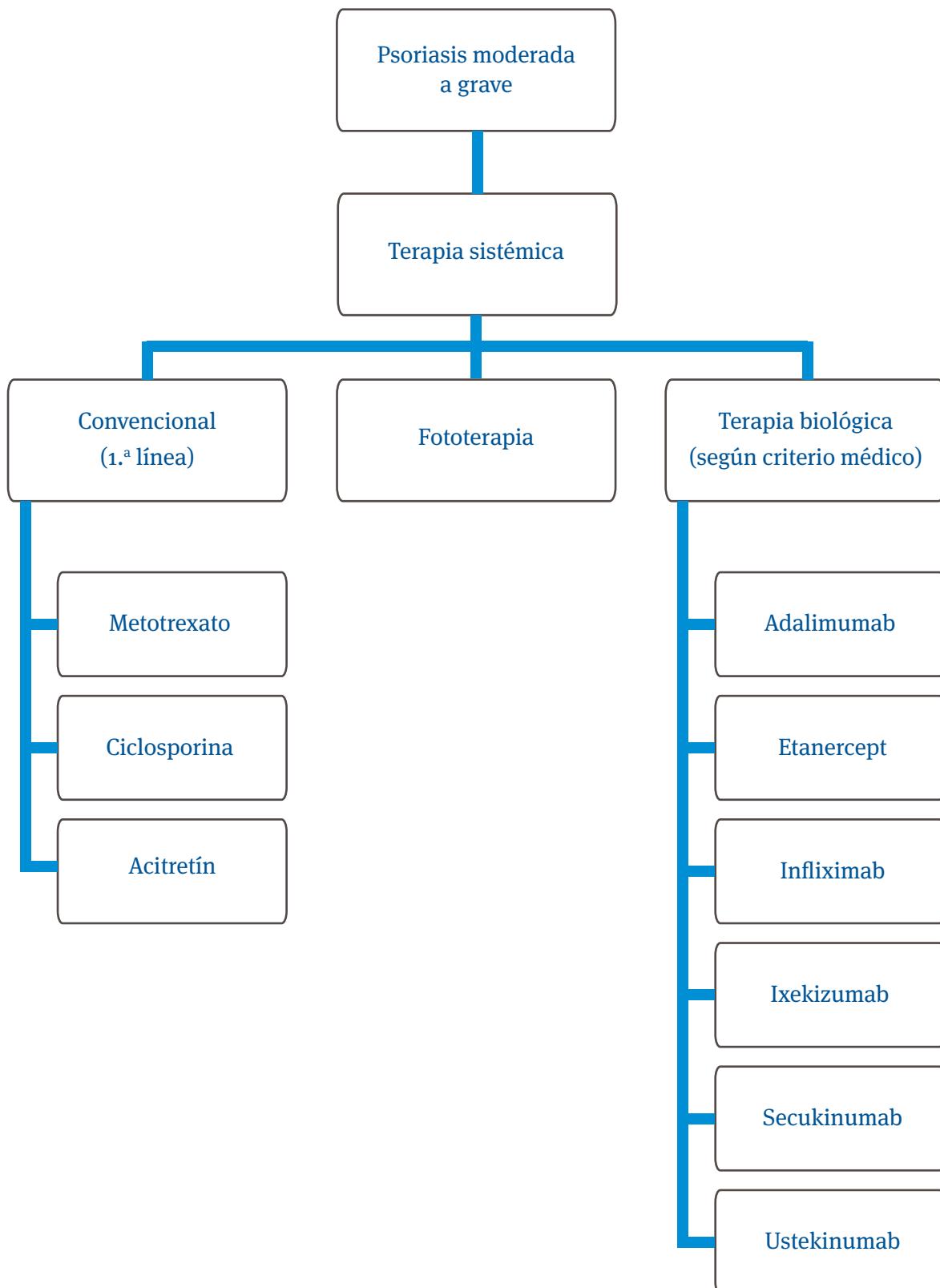
## 8.9.4 De la evidencia a las recomendaciones

Dominio	Juicio	Consideraciones
El problema es prioridad	<p>1. No</p> <p>2. Probablemente no</p> <p><b>3. Probablemente sí</b></p> <p>4. Sí</p>	La psoriasis moderada a grave es prioritaria, pues afecta las actividades rutinarias del paciente y compromete la calidad de vida.
Magnitud de los efectos deseables	<p>1. Trivial</p> <p>2. Pequeña</p> <p><b>3. Moderada</b></p> <p>4. Grande</p>	<p>Las medidas relativas de los desenlaces de eficacia en las comparaciones contra placebo son grandes y oscilan entre 8,39 y 40,15. Para las comparaciones entre terapias, estas oscilan entre 0,48 y 2,07.</p>
Magnitud de los efectos indeseables	<p>1. Grande</p> <p>2. Moderada</p> <p><b>3. Pequeña</b></p> <p>4. Trivial</p>	<p>La mayoría de las medidas relativas de los efectos adversos no es estadísticamente significativa. Las que lo son, oscilan entre 0,67 y 1,84.</p>
Balance de los efectos	<b>Varfa</b>	<p>El balance de los efectos no se inclina hacia ninguna de las terapias biológicas cuando se comparan entre sí. Aunque ciertas moléculas recientes tienen evidencia de mayor eficacia que las antiguas, hay poca evidencia de desenlaces de seguridad a largo plazo.</p> <p>El balance de efectos favorece la terapia continua sobre la intermitente.</p> <p>Respecto a la combinación de biológicos con no biológicos, la dirección de cada recomendación refleja el resultado del balance de los efectos.</p>
Calidad global de la evidencia	<p>1. Muy baja</p> <p><b>2. Baja</b></p> <p>3. Moderada</p> <p>4. Alta</p>	<p>La calidad de la evidencia oscila entre muy baja y alta. Cada recomendación refleja la calidad de la evidencia subyacente.</p>
Variación en la preferencia de los pacientes	<p><b>1. Importante</b></p> <p>2. Probablemente importante</p> <p>3. Probablemente no importante</p> <p>4. No importante</p>	<p>Los pacientes manifestaron preferencia por un tratamiento personalizado que maximice el control de la enfermedad y evite los efectos adversos graves. Para cada paciente, estos requisitos pueden ser cumplidos por una intervención diferente.</p> <p>Por otro lado, los pacientes estuvieron de acuerdo en no preferir interrupciones en su tratamiento.</p>

Dominio	Juicio	Consideraciones
Resultado de la encuesta hecha a los expertos (puntaje promedio y desviación estándar):		
		<b>Psoriasis moderada a grave</b>
		Adalimumab 3,53 0,77 Etanercept 3,21 0,71 Infliximab 2,89 0,88 Ixekizumab 2,81 1,05 Secukinumab 3,32 0,82 Ustekinumab 3,79 0,63
		<b>Falla previa</b>
		Adalimumab 3,39 1,29 Cetolizumab 1,86 0,95 Etanercept 2,41 0,94 Golimumab 1,64 0,74 Infliximab 2,59 1,00 Secukinumab 3,89 1,02 Ustekinumab 3,94 1,00
		<b>Intermitencia</b>
		Terapia intermitente 1,58 0,77 Terapia continua 4,47 0,70
Resultado de la encuesta hecha a expertos (puntaje promedio y desviación estándar):		
		1. No 2. Probablemente no 3. Indeterminado <b>4. Probablemente sí</b> 5. Sí
		Factibilidad de la implementación

## 8.10 ALGORITMOS DE MANEJO

### 8.10.1 Flujograma de tratamiento de la psoriasis moderada a grave



## REFERENCIAS

1. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica; Grupo Colombiano de Psoriasis y Artritis Psoriásica. Guías basadas en la evidencia para el manejo de la psoriasis en Colombia. González Ardila C, Londoño García A, Castro Gómez L (editores). AsoColDerma; 2012.
2. Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC, et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148(1):95-102. doi: 10.1001/archdermatol.2011.1410.
3. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(1):1-23; quiz 23-6.
4. González C, Castro L. Ustekinumab, eficacia y seguridad. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2009;17(Suppl 1):S15-S20.
5. IBM Micromedex® Web Applications Access. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com>.
6. Florez-García Y, Talamás-Rohana P. Interleucina 17, funciones biológicas y su receptor. *Rev Educ Bioquímica (REB).* 2012;31(1):3-9.
7. Gutowska-Owsiaik D, Schaupp AL, Salimi M, Selvakumar TA, McPherson T, Taylor S, et al. IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp Dermatol.* 2012;21(2):104-10. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01412.X.
8. Campa M, Menter A. A review emerging IL-17 inhibitors in the treatment of psoriasis focusing on preclinical through phase II studies. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25(11):1337-44.
9. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Ficha técnica de producto secukinumab [Internet]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003729/WC500183129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf).
10. Malakouti M, Jacob SC, Anderson NJ. Treatment challenges in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis - role of secukinumab. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9(10):347-55.
11. Rothstein B, Gottlieb A. Sekukinumab for treating plaque psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(1):119-28. doi: 10.1517/14712598.2016.1121986.
12. Gottlieb AB, Blauvelt A, Prinz JC, Papanastasiou P, Pathan R, Nyirady J, et al. Sekukinumab self-administration by prefilled syringe maintain reduction of plaque psoriasis over 52 weeks: results of the FEATURE Trial. *J Drug Dermatol.* 2016;15(10):1228-34.
13. Reich K, Leonardi C, Langley RG, Warren RB, Bahelez H, Romiti R, et al. Inflammatory bowel disease among patients with psoriasis treated with ixekizumab: A presentation of adjudicated data from an integrated database of 7 randomized controlled and uncontrolled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2016;76(3):441-8.
14. Farahnik B, Beroukhim K, Zhu TH, Abrouk M, Nakamura M, Singh R, et al. Ixekizumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016;6(1):25-37. doi: 10.1007/s13555-016-0102-0.
15. Strober BE, Armour K, Romiti R, Smith C, Tebbey PW, Menter A, et al. Biopharmaceuticals and biosimilars in psoriasis: what the dermatologist needs to know. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(2):317-22.
16. Sanclemente G. Lo que debe saber el dermatólogo sobre los medicamentos biológicos y los biosimilares. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2011;19(4):321-9.
17. Radtke MA, Augustin M. Biosimilars in psoriasis: what can we expect? *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(4):306-12.
18. Puig L. Biosimilars in psoriasis 2015: what is next? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(2):467-9.
19. Carrascosa J. Immunogenicity in biologic therapy: implications for dermatology. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(6):471-9.
20. Chamberlain P. Assessing immunogenicity of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies: regulatory and bioanalytical considerations. *Bioanalysis.* 2013;5(5):561-74.
21. Garcia R. Intercambiabilidad entre medicamentos biológicos. *J Bras Econ Saúde.* 2016;8(1):61-4.
22. Arguelles-Arias F. Posición conjunta de la Sociedad Española de Patología Digestiva y de la Sociedad Española de Farmacología sobre el tratamiento con biosimilares en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(1):37-43.
23. Castro-Ayarza J, González C, Velásquez-Lopera M, Londoño A, Cárdenas Z. Actualización en biosimilares: una reflexión sobre la reglamentación en Colombia de los medicamentos biológicos y biosimilares. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015;23(1):23-9.
24. Puig L. Biosimilares en dermatología: infliximab para empezar. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(3):175-80.
25. Baji P, Péntek M, Czirják L, Szekanecz Z, Nagy G, Gulácsi L, et al. Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: a mixed treatment compa-

- rison. Eur J Health Econ. 2014;15(Suppl 1):S53-64.
26. Fleischmann RM, Alten R, Pilecky M, Lobello K, Hua SY, Cronenberger C, et al. A comparative clinical study of PF-06410293, a candidate adalimumab biosimilar, and adalimumab reference product (Humira®) in the treatment of active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):178.
  27. Cohen SB, Alonso-Ruiz A, Klimiuk PA, Lee EC, Peter N, Sonderegger I, et al. Similar efficacy, safety and immunogenicity of adalimumab biosimilar BI 695501 and Humira reference product in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis: results from the phase III randomised VOLTAIRE-RA equivalence study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):914-21.
  28. Hofmann HP, Kronthal U, Fritsch C, Grau R, Müller SO, Mayer R, et al. Characterization and non-clinical assessment of the proposed etanercept biosimilar GP2015 with originator etanercept (Enbrel®). *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(10):1185-95.
  29. Santos-Moreno PI, Sánchez G, Gómez D, Castro C. Reply to: Is Etanar a new biologic? M. Scheinberg - Why Etanar is a new biologic type rhTNFR:Fc. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5):954.
  30. Santos-Moreno PI1, Sánchez G2, Gomez D1, Castro C. Clinical outcomes in a cohort of Colombian patients with rheumatoid arthritis treated with Etanar, a new biologic type rhTNFR:Fc. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(6):858-62.
  31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guide for primary health care providers: targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Fecha de consulta: 2 de enero de 2018. Disponible en: [www.cdc.gov/tb/pubs/LTBI/pdf/TargetedLTBI05.pdf](http://www.cdc.gov/tb/pubs/LTBI/pdf/TargetedLTBI05.pdf).
  32. Mariette 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(8):791.
  33. 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-α treatment. *Thorax.* 2005;60(10):800-5.
  34. Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev.* 2008;8(2):147-52. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.011.
  35. Pérez CE, Borda A. Interpretación de la PPD: fundamentos fisiopatológicos y enfoque práctico. *Rev Col Neumol.* 2007;19(1):11-7.
  36. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):2641-8. doi: 10.1038/jid.2015.206.
  37. Galván-Banqueri M, Marín Gil R, Santos Ramos B, Bautista Paloma FJ. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: indirect comparison. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(2):121-30. doi: 10.1111/jcpt.12044.
  38. Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L, et al. Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39(6):696-707. doi: 10.1111/ced.12390.
  39. Lin VW, Ringold S, Devine EB. Comparison of Ustekinumab With Other Biological Agents for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Bayesian Network Meta-analysis. *Arch Dermatol.* 2012;148(12):1403-10. doi: 10.1001/2013.jamadermatol.238.
  40. Ryoo JY, Yang HJ, Ji E, Yoo BK. Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Secukinumab for the Treatment of Plaque Psoriasis. *Ann Pharmacother.* 2016;50(5):341-51. doi: 10.1177/1060028015626545.
  41. Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso EH. 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(2):241-51. doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.005.
  42. Thaci D, Ortonne JP, Chimenti S, Ghislain PD, Arenberger P, Kragballe K, et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: The BELIEVE study. *Br J Dermatol.* 2010;163(2):402-11. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09791.x.
  43. Reich K, Wozel G, Zheng H, van Hoogstraten HJF, Flint L, Barker J. Efficacy and safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of a randomized, long-term extension trial (RESTORE2). *Br J Dermatol.* 2013;168(6):1325-34. doi: 10.1111/bjd.12404.
  44. Tzellos T, Kyrgidis A, Zouboulis CC. Re-evaluation of the risk for major adverse cardiovascular events in patients treated with anti-IL-12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis: A meta-

- analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2013;27(5):622-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04500.x.
45. Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S, Yeilding N, Szapary PO, Schenkel B, 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(4):861-72. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10901.x.
  46. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1371-83. doi: 10.1111/bjd.13469.
  47. Menter A, Papp KA, Gooderham M, Pariser DM, Augustin M, Kerdel FA, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(7):1148-58. doi: 10.1111/jdv.13611.
  48. Thaci D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(3):400-9. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.013.
  49. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258.
  50. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, Van De Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015;386(9993):541-51. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60125-8.
  51. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med.* 2010;362(2):118-28. doi: 10.1056/NEJMoa0810652.
  52. Bissonnette R, Bolduc C, Poulin Y, Guenther L, Lynde CW, Maari C. Efficacy and safety of adalimumab in patients with plaque psoriasis who have shown an unsatisfactory response to etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(2):228-34. doi: 10.1016/j.jaad.2009.08.040.
  53. Fonseca E, Iglesias R, Paradela S, Fernández-Torres RM, Elberdin L. Efficacy and safety of adalimumab in psoriatic patients previously treated with etanercept in a real-world setting. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(3):217-22. doi: 10.3109/09546634.2014.933166.
  54. Van Lü mig PP, Lecluse LL, Driessen RJ, Spuls PI, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, et al. Switching from etanercept to adalimumab is effective and safe: results in 30 patients with psoriasis with primary failure, secondary failure or intolerance to etanercept. *Br J Dermatol.* 2010;163(4):838-46. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09950.x.
  55. Woolf RT, Smith CH, Robertson K, Barker JN. Switching to adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis who have failed on etanercept: a retrospective case cohort study. *Br J Dermatol.* 2010;163(4):889-92. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09893.x.
  56. Yamauchi PS, Mau N. Adalimumab treats psoriasis in patients previously treated with etanercept: a case series. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(1):158-60. doi: 10.1016/j.jaad.2008.12.036.
  57. Martyn-Simmons CL, Green L, Ash G, Groves RW, Smith CH, Barker JN. Adalimumab for psoriasis patients who are non-responders to etanercept: open-label prospective evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(12):1394-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03325.x.
  58. Papp K, Ho V, Teixeira HD, Guerette B, Chen K, Lynde C. 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 Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(8):1007-13. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04225.x.
  59. Ayala F, Lambert J; TANGO Study Group. Efficacy, tolerability and safety of switching from etanercept to infliximab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A multicenter, open-label trial (TANGO). *J Dermatolog Treat.* 2015;26(4):304-11. doi: 10.3109/09546634.2014.952611.
  60. Gottlieb AB, Kalb RE, Blauvelt A, Heffernan MP, Sofen HL, Ferris LK, et al. The efficacy and safety of infliximab in patients with plaque psoriasis who had an inadequate response to etanercept: results of a prospective, multicenter, open-label study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(4):642-50. doi: 10.1016/j.jaad.2011.10.020.
  61. Strober BE, Poulin Y, Kerdel FA, Langley RG, Gu Y, Gupta SR, et al. Switching to adalimumab for psoriasis in patients previously treated with etanercept: results of a prospective, multicenter, open-label study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(4):642-50. doi: 10.1016/j.jaad.2011.10.020.

- riasis patients with a suboptimal response to etanercept, methotrexate, or phototherapy: efficacy and safety results from an open-label study. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(4):671-81. doi: 10.1016/j.jaad.2010.03.009.
62. Ortonne JP, Chimenti S, Reich K, Gniadecki R, Sprøgel P, Unnebrink K, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with psoriasis previously treated with anti-tumour necrosis factor agents: subanalysis of BELIEVE. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(9):1012-20. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03944.x.
  63. Haitz KA, Kalb RE. Infliximab in the treatment of psoriasis in patients previously treated with etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(1):120-5.
  64. Vender R. An open-label, prospective cohort pilot study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in patients who have not had an adequate response to adalimumab. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(4):396-402.
  65. Piaserico S, Cazzaniga S, Chimenti S, Giannetti A, Maccarone M, Picardo M, et al. Efficacy of switching between tumor necrosis factor-alfa inhibitors in psoriasis: results from the Italian Psocare registry. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):257-62.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.019.
  66. Bissonnette R, Maari C, Barber K, Lynde CW, Vender R. Etanercept for patients with psoriasis who did not respond or who lost their response to adalimumab or infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(8):1576-81. doi: 10.1111/jdv.12943.
  67. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, 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(1):31.e1-15.
  68. Papp K, Menter A, Poulin Y, Gu Y, Sasso EH. Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(5):634-42. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04515.x.
  69. Moore A, Gordon KB, Kang S, Gottlieb A, Freundlich B, Xia HA, et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(4):598-603.
  70. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN.
- Methods Report : European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – update 2015 – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(12):e1-22. doi: 10.1111/jdv.13353.
71. Busard C, Zweegers J, Limpens J, Langendam M, Spuls PI. Combined use of systemic agents for psoriasis: a systematic review. *JAMA Dermatol.* 2014;150(11):1213-20. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.1111.
  72. Young MS, Horn EJ, Cather JC. The ACCEPT study: ustekinumab versus etanercept in moderate-to-severe psoriasis patients. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7(1):9-13. doi: 10.1586/eci.10.92.

## 9 Formas especiales de psoriasis: enfoque y tratamiento

### 9.1 INTRODUCCIÓN

La psoriasis se clasifica clínicamente considerando la morfología de las lesiones elementales, su localización anatómica y el patrón de presentación de la enfermedad (generalizado o localizado). Además de la psoriasis en placas (*vulgar*), que es la forma más común presente en el 80 %-90 % de los pacientes, se describen otras variantes que pueden coexistir con la anterior o aparecer de forma aislada, tales como: psoriasis unguilar, del cuero cabelludo, palmoplantar, invertida, genital, eritrodérmica, pustulosa, en gotas, entre otras.

En el caso de la psoriasis unguilar, reporta una prevalencia mayor del 50 % y una incidencia a lo largo de la vida de hasta el 80 % -90 %<sup>(1, 2)</sup>. Adicionalmente, el 50 %-80 % de los pacientes con psoriasis tiene compromiso del cuero cabelludo, el 12 % presenta afectación palmoplantar y el 2 %-6 % involucra áreas intertriginosas como la ingle, las fosas antecubitales, los pliegues submamarios, perigenitales, interglúteo y retroauricular<sup>(3)</sup>. Es importante resaltar que estas variantes pueden, a su vez, asociarse con complicaciones extracutáneas y enfermedades sistémicas<sup>(4)</sup>.

La psoriasis localizada en el cuero cabelludo, palmas, plantas, uñas, pliegues (*invertida*) y zona genital es descrita por varios autores con el término de *psoriasis en localizaciones de difícil tratamiento*, no solo porque la respuesta clínica a las terapias es usualmente menor, sino porque genera un importante impacto físico, emocional y funcional en los individuos afectados<sup>(3-8)</sup>. Esto es de especial relevancia en la psoriasis genital, que se asocia con un impacto significativo en la calidad de vida<sup>(9)</sup>.

En general, los manejos tópicos se pueden considerar como la primera línea de tratamiento en aquellos pacientes cuyo compromiso es localizado y restringido a estas zonas; sin embargo, en algunas situaciones, el tratamiento sistémico está indicado<sup>(3)</sup>, como ocurre en las formas localizadas refractarias a los abordajes iniciales, o cuando representan gran compromiso funcional y en la calidad de vida, también en formas eritrodérmicas y pustulosas generalizadas (tipo Von

Zumbusch), en las que la gran extensión y alteración en el estado general y en la barrera cutánea son potencialmente mortales.

### 9.2 MARCO TEÓRICO

#### 9.2.1 Psoriasis palmoplantar

Se define como la psoriasis localizada en el área palmoplantar; en ocasiones puede acompañarse de pustulas. Genera una gran morbilidad e impacto importante en la calidad de vida de los pacientes debido a las fisuras y a la hiperqueratosis, que dificulta la movilidad por el dolor, el prurito y los problemas psicosociales<sup>(8)</sup>.

Existe una gran controversia en cuanto a si la psoriasis palmoplantar y la pustulosis palmoplantar son el espectro de la misma enfermedad o si corresponden a entidades diferentes. Clínicamente, la pustulosis palmoplantar se presenta como pustulas estériles erupтивas cíclicas, que ocurren sobre una piel limpia. Sin embargo, en la psoriasis palmoplantar, también se puede observar la aparición de pustulas sobre placas ya establecidas. Se describe una variante de psoriasis palmoplantar denominada *acrodermatitis continua de Hallopeau*, donde se presentan pustulas en las porciones distales de los dedos de las manos y a veces de los pies, acompañadas de descamación, costras y un característico compromiso del lecho unguilar, con alteraciones ungulares asociadas. Puede acompañarse también de lengua geográfica<sup>(1)</sup>.

A menudo, los pacientes con pustulosis palmoplantar presentan lesiones de psoriasis vulgar, artritis psoriásica, cambios ungulares típicos de la enfermedad e historia familiar de psoriasis vulgar<sup>(10-12)</sup>.

Recientemente, Bissonette y colaboradores publicaron un estudio de microarreglos de genes sobre biopsias de piel de pacientes con psoriasis pustulosa palmoplantar (PPPP), pustulosis palmoplantar (PPP), psoriasis vulgar y piel acral de pacientes sanos. No se encontraron diferencias en la expresión genética entre PPP

y PPPP. Además, se observó una mayor expresión de genes involucrados en vías neurales GPRIN y ADAM23 en ambas comparado con psoriasis vulgar y pacientes sanos<sup>(13)</sup>. También se han descrito mutaciones en el gen IL-36RN, que codifica para el antagonista del receptor de la IL-36 y la proteína CARD14 (*caspase recruitment domain family member 14*, por sus siglas en inglés) en pacientes con psoriasis pustulosa y pustulosis palmoplantar<sup>(14-17)</sup>. Por otro lado, varios estudios han reportado un papel importante de la IL-17A en psoriasis palmoplantar y pustulosis palmoplantar, donde se ha encontrado una fuerte expresión de esta citocina en contraste con la IL-12/IL-23, dos citocinas que permanecen positivas en lesiones de pacientes con psoriasis crónica en placas, pero indetectable en pacientes con lesiones palmoplantares<sup>(18, 19)</sup>. Todos estos recientes descubrimientos abren la puerta a nuevas investigaciones para la comprensión de los mecanismos inmunopatogénicos y el desarrollo de terapias tomando estos como posibles blancos terapéuticos.

## 9.2.2 Psoriasis pustulosa generalizada

Es una forma rara de psoriasis también denominada *Von Zumbusch* potencialmente fatal. Se caracteriza clínicamente por eritema de aparición súbita y dolorosa inicialmente en pliegues, que luego se disemina con la aparición de numerosas pústulas epidérmicas que se rompen fácilmente; el paciente está febril, tóxico y con leucocitosis. También pueden presentarse como placas anulares con pústulas en sus bordes de expansión centrífuga durante un período de horas o días. A la psoriasis pustulosa generalizada durante el embarazo se le conoce como *impétigo herpetiforme*. Medicaciones tópicas, como el coaltar, la antralina o el uso de esteroides sistémicos, pueden desencadenar un episodio de pustulosis generalizada<sup>(1, 20)</sup>.

## 9.2.3 Psoriasis intertriginosa o en genitales

Es una variante de psoriasis que compromete predominantemente los pliegues, como son los axilares, inguinales, submamarios, retroauriculares, pliegue interglúteo y el área genital. Se caracteriza por placas bien definidas rojas, brillantes, con menos descamación que la psoriasis en placas; en muchas ocasiones puede confundirse con lesiones de intertrigo candidásico<sup>(20)</sup>. Las lesiones en esta localización afectan de manera importante la calidad de vida de los pacientes<sup>(9)</sup>. El trata-

miento de la psoriasis genital o de pliegues es un reto debido a lo delgada y sensible de la piel en estas áreas.

## 9.2.4 Psoriasis en gotas

Es una forma de presentación muy frecuente en niños y adolescentes (véase el capítulo de psoriasis en niños). Se ha descrito que las infecciones del tracto respiratorio superior pueden preceder la aparición de las lesiones. Clínicamente se caracteriza por lesiones de pequeño tamaño, desde puntiformes hasta de 1 centímetro, descamativas, de aparición rápida, en el tronco y las extremidades; generalmente respetan las palmas y las plantas. La psoriasis en gotas responde más rápido a los tratamientos que la psoriasis en placas y, en algunos casos, se ha descrito remisión espontánea en semanas a meses<sup>(1, 20)</sup>.

## 9.2.5 Psoriasis del cuero cabelludo

Se trata de un área anatómica frecuentemente afectada por la enfermedad, teniendo en cuenta que entre el 50 % y el 80 % de los pacientes con psoriasis presenta compromiso del cuero cabelludo, aislado o concomitante con lesiones en el resto del cuerpo<sup>(21)</sup>.

Se considera un sitio de alto impacto para el paciente debido a la visibilidad de las lesiones, que afectan el plano psicosocial con deterioro en la calidad de vida<sup>(22)</sup>. Además, se han identificado varios factores precipitantes para las crisis, entre los que el estrés emocional es uno de los más importantes<sup>(23)</sup>.

La presentación clínica es variable, desde placas delgadas rosadas hasta las típicas placas eritematosdescamativas infiltradas, que pueden cursar con prurito importante. Las lesiones suelen aparecer por encima de la línea de implantación capilar, en las zonas retroauriculares y periféricas de la cara, las sienes y la nuca.

El diagnóstico diferencial es relativamente amplio e incluye condiciones tales como dermatitis seborreica, pénfigo seborreico, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis atópica sobreinfectada, queratosis actínicas, lupus eritematoso subagudo, pénfigo vulgar, enfermedad de Bowen (en placas aisladas), dermatomiositis (con compromiso del cuero cabelludo) y micosis cutáneas<sup>(24)</sup>.

## 9.2.6 Psoriasis ungular

El compromiso de las uñas en la enfermedad es relativamente frecuente y afecta entre el 10 % y el 78 % de los pacientes<sup>(25)</sup>. Al igual que en otros sitios anatómicos, factores como el estrés emocional pueden exacerbar el cuadro clínico; sin embargo, debe considerarse el trauma repetido (fenómeno de Koebner), por lo que es más común el compromiso de las manos que de los pies<sup>(26)</sup>.

Puede manifestarse de forma aislada o simultánea con compromiso cutáneo. El diagnóstico del compromiso ungular puede ser complejo; incluso puede haber similitud o coexistencia con otras condiciones, como infecciones micóticas, lo que retrasa el inicio del tratamiento<sup>(27)</sup>. De ahí la importancia de un adecuado examen físico y, en ocasiones, la confirmación del diagnóstico mediante una biopsia ungular antes de iniciar el tratamiento<sup>(28)</sup>. Es fundamental reconocer la asociación de artropatía psoriásica con compromiso de las uñas, que puede presentarse en el 70 % de los casos<sup>(29)</sup>.

Clínicamente se manifiesta según la zona afectada del aparato ungular. En el caso de la matriz, se asocia con depresiones u hoyuelos, traquioniquia, leuconiquia, líneas de Beau y enrojecimiento de la lúnula. Cuando afecta al lecho, cursa con onicólisis, hiperqueratosis subungular, parches color salmón, manchas en gota de aceite y hemorragias en astilla. Los tejidos blandos periungulares también pueden comprometerse (paroniquia).

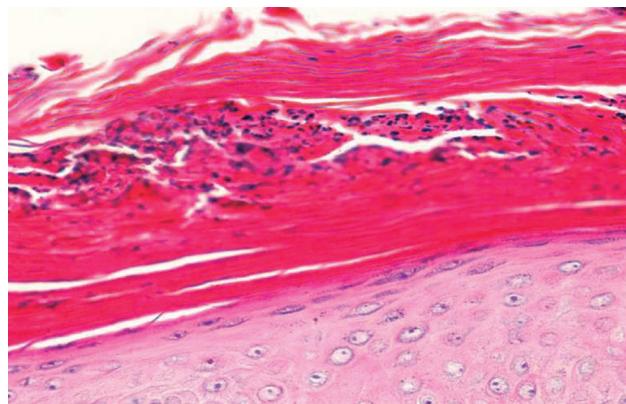
## 9.2.7 Psoriasis eritrodérmica

Se trata de una forma grave de psoriasis, potencialmente mortal si no se brinda un tratamiento adecuado y oportuno. Se describen dos formas: una que se presenta sobre una psoriasis crónica y otra como manifestación inicial de la enfermedad, que puede ser súbita o estar precedida de un período de fotosensibilidad y en el que es más frecuente la artritis psoriásica<sup>(30)</sup>. La prevalencia es mayor en el sexo masculino, en una proporción de 7:3, y la edad de presentación más frecuente es después de la cuarta década de la vida<sup>(31, 32)</sup>.

Compromete al menos el 70 % de la superficie corporal y se manifiesta con eritema grave, descamación y prurito asociados con síntomas generales, falla en la termorregulación, alteraciones hematológicas e hidroelectrolíticas por aumento en la pérdida transe-

pidérmica de agua, linfadenopatías y riesgo de sobreinfección por déficit en la función de barrera cutánea, compromiso de anexos, entre otros hallazgos<sup>(31)</sup>.

Clínicamente puede presentarse de forma similar a otras enfermedades que se complican con cuadros de eritrodermia, por lo que es fundamental aclarar el diagnóstico y, en ocasiones, apoyarse en los hallazgos histopatológicos, que incluyen paraqueratosis, colección de neutrófilos en el estrato córneo, acantosis e infiltrados linfocitarios perivasculares en la dermis papilar<sup>(33)</sup>, que no son patognomónicos, pero ayudan a descartar otros diagnósticos diferenciales (como el linfoma cutáneo de células T).



Detalle de la capa córnea con paraqueratosis y aflujo de polimorfonucleares neutrófilos que forman un microabseso de Munro (cortesía del Dr. Rodrigo Restrepo, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia).

La eritrodermia puede asociarse con el uso o la suspensión abrupta de ciertos medicamentos (esteroides sistémicos, cloroquina, bloqueadores betaadrenérgicos, entre otros).

El manejo de estos pacientes es interdisciplinario y usualmente hospitalario, dadas las potenciales complicaciones y la necesidad de monitorización clínica y de laboratorio estrechas.

## 9.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO BIOLÓGICO MÁS INDICADO EN PACIENTES CON PSORIASIS EN LOCALIZACIONES COMO CUERO CABELLUDO, UÑAS, TIPO PUSTULOSA, ERITRODÉRMICA, INVERTIDA, GENITAL O PALMOPLANTAR

**9.3.1 Pregunta 10.** ¿Cuál es el tratamiento farmacológico biológico más indicado en pacientes con psoriasis en localizaciones como cuero cabelludo, uñas, tipo pustulosa, eritrodérmica, invertida, genital o palmoplantar?

### 9.3.2 Recomendaciones

22

**Se sugiere el uso de infliximab, ustekinumab o ixekizumab para el tratamiento de la psoriasis ungueal grave en adultos.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)*

23  


**Se sugiere el uso de etanercept o ixekizumab como tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo grave y que no responde a tratamiento tópico.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)*

24

**Se sugiere el uso de secukinumab para el tratamiento de la psoriasis pustulosa palmoplantar en adultos.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)*

25

**Se sugiere el uso de infliximab para el tratamiento de la psoriasis pustulosa palmoplantar en adultos.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)*

26

**Se sugiere el uso de adalimumab como tratamiento de tercera línea para psoriasis en placas de palmas y plantas.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)*

27

**Se sugieren los siguientes aspectos en el manejo de la psoriasis eritrodérmica:**

- Considerar el manejo hospitalario por alto riesgo de inestabilidad hemodinámica.
- Usar ciclosporina en monoterapia como tratamiento de la fase aguda.
- Iniciar infliximab o ustekinumab en la fase aguda, como terapia a largo plazo.

**Nota: el tiempo de tratamiento sistémico con ciclosporina no debe exceder el año, debido al riesgo de nefrotoxicidad y carcinoma escamocelular. Se debe procurar la transición a una terapia sistémica que se pueda usar a largo plazo, la cual se puede iniciar de forma concomitante con las anteriores.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

28

**Se sugieren los siguientes aspectos en el manejo de la psoriasis pustulosa generalizada:**

- Considerar el manejo hospitalario por alto riesgo de inestabilidad hemodinámica.
- Se sugiere el uso de ciclosporina, acitretín o infliximab iniciados en fase aguda.

**Nota: es posible iniciar simultáneamente otro tratamiento concomitante con ciclosporina, con el fin de lograr la transición a otra terapia de mantenimiento que permita el control de la enfermedad a largo plazo, debido a que su uso por más de 1 año no está recomendado.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

29

**Se sugiere el uso de corticosteroideos tópicos en monoterapia o en combinación con análogos de la vitamina D tópicos, tacrolimús tópico, en la psoriasis invertida o genital.**

**Utilizar tratamiento sistémico o biológico si no hay respuesta al manejo inicial en la psoriasis invertida o genital.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

### 9.3.3 Resumen de la evidencia

Para la búsqueda y calificación de la evidencia del tratamiento con biológicos de la psoriasis en localizaciones especiales, se incluyeron estudios clínicos que evaluaran el tratamiento de pacientes con compromiso del cuero cabelludo, uñas, genitales, palmas y plantas. Además, se realizó una búsqueda para psoriasis pustulosa, eritrodérmica e invertida. Se incluyeron estudios que compararan el tratamiento con biológicos con placebo u otros biológicos. De los estudios seleccionados, se tiene una revisión sistemática Cochrane y cinco ensayos clínicos aleatorizados. La comparación de los estudios en la revisión sistemática incluida fue difícil por la alta heterogeneidad, debido a que cada uno de ellos evaluaba diferentes características.

La descripción de la evidencia fue realizada de acuerdo con cada tecnología evaluada y discriminada por la localización de la enfermedad.

De los estudios incluidos, fueron localizados dos ensayos clínicos que evaluaron el tratamiento con adalimumab e infliximab en pacientes con psoriasis palmoplantar. Cinco ensayos clínicos evaluaron el tratamiento con adalimumab, infliximab y ustekinumab en pacientes con psoriasis ungueal y un ensayo clínico evaluó el tratamiento con etanercept en pacientes con psoriasis del cuero cabelludo. No se encontraron revisiones sistemáticas, ni ensayos clínicos aleatorizados, controlados, fase III, que evaluaran el tratamiento con biológicos en pacientes con psoriasis genital, pustulosa, eritrodérmica e invertida. Sin embargo, se reportaron los resultados de un ensayo clínico abierto, no controlado, en el que se evaluó el tratamiento con ixekizumab en pacientes con psoriasis eritrodérmica y

pustulosa, aunque la calidad de la evidencia de este tipo de estudio es muy baja y no se tiene en cuenta para la recomendación de la evidencia. Se encontró un ensayo clínico que comparó el uso de secukinumab con placebo para el tratamiento de la psoriasis palmo-plantar de baja calidad.

A continuación, se describe la evidencia para cada uno de los medicamentos según la localización de la psoriasis.

#### 9.3.3.1 ADALIMUMAB

##### 9.3.3.1.1 Psoriasis de manos y pies

Se incluyó un ensayo clínico elaborado por Leonardi y colaboradores <sup>(34)</sup>, en el que se asignaron al azar pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de por lo menos 6 meses de evolución de psoriasis con compromiso en manos y pies, con PGA para manos y pies mayor de 3, y con compromiso de por lo menos 1 área diferente a las manos y pies por psoriasis. Los pacientes fueron excluidos si habían sido diagnosticados con pustulosis palmoplantar, pero aquellos que presentaron pústulas al momento de la aleatorización no fueron necesariamente excluidos, a no ser que estas fueran las lesiones predominantes. Se garantizó un período de lavado (*washout*) de 30 días o 5 vidas medias, si habían recibido previamente biológicos, terapia sistémica o algún otro medicamento en investigación. El estudio fue dividido en dos fases: la primera fue aleatorizada y controlada con placebo, doble ciego; el grupo de tratamiento recibió adalimumab en 80 mg subcutáneos a la semana cero, seguidos por 40 mg subcutáneos, cada 2 semanas, durante 16 semanas. La segunda fase fue abierta; en los pacientes que recibieron inicialmente placebo, a partir de la semana 17 se administró una dosis de adalimumab en 80 mg subcutáneos, se-

guido por 40 mg, cada 2 semanas, hasta la semana 27. El desenlace primario fue la proporción de pacientes que logró un puntaje PGA para manos y pies de 0/1. El desenlace secundario fue la escala ESIF (eritema, descamación, induración y fisura) y la escala visual análoga para dolor, en pacientes que cursaban además con artritis psoriásica. Se aleatorizaron 49 pacientes en el grupo de adalimumab y 23 en el grupo placebo. El 84 % de los pacientes del grupo de tratamiento finalizó la primera fase del estudio y el 78 % del grupo placebo también lo hizo. En la segunda fase, el porcentaje de cumplimiento de pacientes en ambos grupos fue del 98 % y del 77 %, respectivamente. En la semana 16, el porcentaje de pacientes que alcanzó una PGA para manos y pies de 0/1 fue del 31 % versus 4 % para el grupo placebo ( $p = 0,01$ ). En cuanto a la respuesta, en el 43 % del grupo que recibió adalimumab fue rápida y se logró una PGA de manos y pies de 0/1 a la semana 4, comparado con el 13 % para el grupo placebo. Para el puntaje ESIF, el 29 % de los pacientes que recibieron adalimumab logró más del 75 % de mejoría a la semana 16, comparado con solo el 4 % en el grupo placebo; a la semana 28, fue del 22 % y del 9 %, respectivamente. En cuanto a la seguridad, no se describieron eventos adversos serios y los eventos que se presentaron fueron leves en su mayoría, principalmente rinofaringitis, cefalea, diarrea y reacciones en el sitio de aplicación. El porcentaje de pacientes que presentaron por lo menos 1 evento adverso fue del 63 % en el grupo de tratamiento versus el 70 % en el grupo placebo.

### 9.3.3.1.2 Psoriasis ungular

Se incluyó el ensayo clínico anteriormente descrito, desarrollado por Leonardi y colaboradores<sup>(34)</sup>, quienes evaluaron como desenlace el índice NAPSI a las semanas 8, 16 y 28 de tratamiento, y encontraron una mejoría en el índice NAPSI en el 50 % de los pacientes incluidos a la semana 16 de tratamiento, comparado con el 8 % en el grupo placebo.

### 9.3.3.2 INFILXIMAB

#### 9.3.3.2.1 Psoriasis de manos y pies

El estudio de Bisonnette y colaboradores<sup>(35)</sup> incluyó pacientes de 18 años o más, con diagnóstico de psoriasis palmoplantar no pustulosa. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir infliximab en 5 mg/kg en las semanas 0, 2, 6, 14 y 22, o placebo en las semanas 0, 2 y 6, seguidos por infliximab intravenoso en las semanas 14, 16 y 20, y en la semana 22 una dosis adicional de placebo. Para conservar el cegamiento, los pacientes asignados a infliximab recibieron una dosis adicional de placebo en las semanas 16 y 20. Un total de 24 pa-

cientes fue aleatorizado para el estudio y asignado a cada brazo de tratamiento, en una relación 1:1. Como desenlace primario se determinó la disminución en el puntaje m-PPPASI y se encontró que, en la semana 14, el 33,3 % de los pacientes que recibieron infliximab alcanzó un 75 % de mejoría, comparado con el 8,3 % de los pacientes que recibieron placebo ( $p = 0,317$ ), y el 66,7 % alcanzó un 50 % de mejoría en el grupo de infliximab y el 8,3 % en el grupo placebo ( $p = 0,009$ ). De igual manera, el 58,3 % (IC 95 %: 28,5 a 83,5) y el 75 % (IC 95 %: 42,8 a 93,3) de los pacientes que recibieron infliximab alcanzaron a la semana 26 el m-PPPASI 75 y 50, respectivamente. En el grupo placebo, el 33,3 % (IC 95 %: 11,2 a 64,5) y el 58,3 % (IC 95 %: 28,5 a 83,5) alcanzaron el m-PPPASI 75 y m-PPPASI 50 a la semana 26. Además, el 29,1 % (IC 95 %: 13,4 a 51,2) y el 16,6 % (IC 95 %: 5,4 a 38,1) alcanzaron el m-PPPASI 90 y 100, respectivamente, a la semana 26. Con respecto al índice DLQI para medir la calidad de vida, se encontró una disminución en el grupo que recibió infliximab (media en el día 0: 9,75; semana 14: 4,50; semana 26: 3,67). Se reportaron 3 eventos adversos serios, celulitis de cuello en la semana 21, fractura del esternón en accidente de tránsito y hepatitis en la semana 14, el primero y último posiblemente relacionados con el tratamiento.

#### 9.3.3.2.2 Psoriasis ungular

Se evaluó la revisión sistemática Cochrane elaborada por De Vries y colaboradores<sup>(36)</sup>, que incluyó 18 ensayos clínicos para el análisis cualitativo. Los autores reportaron la dificultad de realizar una comparación de los estudios por la alta heterogeneidad de las características evaluadas en cada estudio. Uno de los ensayos clínicos incluidos evaluó la eficacia de infliximab en dosis de 5 mg/kg en pacientes con psoriasis ungular y encontró que el 26,8 % de los pacientes que recibieron tratamiento logró una mejoría en el índice NAPSI a la semana 10, comparado con el -7,7 % de los pacientes en el grupo placebo, con una calidad de la evidencia moderada por reporte de desenlaces incompletos. A la semana 24, se encontró un porcentaje de mejoría del 57,2 % en el grupo de tratamiento versus -4,1 % en el grupo placebo.

El estudio elaborado por Rich y colaboradores<sup>(37)</sup> reportó los resultados de un análisis *post hoc* del estudio EXPRESS, que fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase III y europeo, que evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con infliximab en psoriasis moderada a grave. Este análisis se realizó para evaluar el tratamiento en pacientes con psoriasis ungular. El estudio EXPRESS incluyó 378 pa-

cientes con diagnóstico de psoriasis de por lo menos 6 meses de evolución, con un PASI  $\geq 12$ , con compromiso mayor del 10 % de superficie corporal, que fueron asignados a recibir tratamiento con infliximab o placebo durante 22 semanas. Ulteriormente, los pacientes del grupo placebo fueron asignados a recibir infliximab hasta completar 46 semanas de tratamiento. A la semana 10 de tratamiento, el porcentaje de mejoría en el NAPSI fue mayor en el grupo de pacientes que recibió tratamiento con infliximab comparado con placebo (26,8 % versus 7,7 %;  $p = 0,001$ ). A la semana 24, la diferencia fue mayor (57,2 % versus 4,1 %;  $p = 0,001$ ). El porcentaje de mejoría a la semana 50 fue del 59,7 % en el grupo que recibió infliximab desde el comienzo del estudio. La resolución completa de las características psoriásicas en las uñas ocurrió en el 6,9 % de los pacientes tratados con infliximab a la semana versus 1,7 % del grupo placebo ( $p = 0,05$ ). En la semana 24, el 26,2 % versus el 5,1 % en el grupo placebo ( $p = 0,001$ ) y en la semana 50, el 44,7 %.

### 9.3.3.3 ETANERCEPT

#### 9.3.3.3.1 Psoriasis del cuero cabelludo

El estudio de Bagel y colaboradores<sup>(38)</sup> evaluó la eficacia de etanercept en el tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo. El estudio aleatorizó 124 pacientes de 18 años o más, con psoriasis de 6 meses o más de evolución, con compromiso de más del 10 % de superficie corporal, PASI de 10 o más y más del 30 % del cuero cabelludo comprometido, con PSSI de 15 o más. Los pacientes fueron asignados en dos grupos, con una relación 1:1. El grupo de tratamiento recibió etanercept en 50 mg subcutáneos, 2 veces a la semana, hasta la semana 12, y luego 1 vez a la semana, hasta la semana 24. El otro grupo recibió placebo hasta la semana 12 y luego etanercept en 50 mg, 2 veces a la semana, hasta la semana 24. No es claro cómo se garantizó el cegamiento. El desenlace primario fue el índice PSSI en la semana 12, y se encontró que hubo una notable mejoría en los pacientes que recibieron etanercept, la cual fue visible desde la semana 4 de tratamiento (Media/DS: grupo de tratamiento 86,8 %/18 % versus grupo placebo 20,4 %/39,3 %;  $p = 0,0001$ ). Con respecto a la seguridad, no se reportaron eventos adversos serios hasta la semana 12. Hasta la semana 24, se reportaron 3 eventos adversos serios, 2 en el grupo de etanercept y 1 en el grupo que recibió placebo hasta la semana 12 y luego etanercept hasta la semana 24. Uno de los eventos adversos reportados en el grupo de etanercept fue colelitiasis, que fue atribuida al tratamiento y obligó a su suspensión. Los otros dos eventos no se consideraron relacionados con el tratamiento.

### 9.3.3.4 USTEKINUMAB

#### 9.3.3.4.1 Psoriasis ungular

En la revisión sistemática Cochrane, elaborada por De Vries y colaboradores<sup>(36)</sup>, se reportaron los resultados de uno de los estudios incluidos, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de ustekinumab en el tratamiento de pacientes con psoriasis con compromiso de las uñas. El estudio incluyó 160 pacientes; de estos, 102 tenían compromiso ungular. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ustekinumab en 45 mg, ustekinumab en 90 mg en las semanas 0, 4 y luego cada 12 semanas o placebo. En la semana 12, los pacientes del grupo placebo fueron asignados a recibir ustekinumab y el seguimiento se hizo durante 64 semanas. La calidad de la evidencia de este estudio fue moderada, porque no fue clara la asignación del tratamiento, los resultados de los desenlaces estaban incompletos y el estudio fue financiado por la industria farmacéutica. Uno de los desenlaces evaluados fue el NAPSI, que reportó una reducción de la media a la semana 12 en los pacientes que recibieron ustekinumab (diferencia de la media entre ustekinumab en 45 mg y placebo de 0,41 [IC 95 %: -30,90 a 31,76], no significativa, y para ustekinumab en 90 mg, de 0,54 [IC 95 %: -23,84 a 24,92], no significativa). A la semana 64 de tratamiento, la mejoría en la media del índice NAPSI fue del 56,6 %±43,2 % para ustekinumab en 45 mg y del 67,8 %±37,5 % para ustekinumab en 90 mg (no reportaron el valor de  $p$ ). Los eventos adversos reportados no fueron específicos para las uñas.

El estudio PHOENIX 1, elaborado por Rich y colaboradores<sup>(39)</sup>, fue un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, que evaluó la eficacia y seguridad de ustekinumab en pacientes con psoriasis moderada a grave. El estudio incluyó 4 períodos de tratamiento: un primer período controlado con placebo (0 a 12 semanas); un segundo período, en el que se asignaron a los pacientes que inicialmente recibieron placebo a tratamiento con ustekinumab (12 a 40 semanas); un tercer período, en el que se suspendió la aleatorización (40 a 76 semanas); y, ulteriormente, una extensión del estudio durante 5 años. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ustekinumab en 45 mg, 90 mg y placebo. En total, se aleatorizaron 766 pacientes en los tres brazos de tratamiento; de estos, 545 tuvieron psoriasis ungular. La media del puntaje NAPSI fue de 4,4 al inicio del estudio y la PGA de las uñas fue leve en el 50 % de los pacientes, moderada en el 40 % y grave en el 10 %. El puntaje NAPSI mejoró en la semana 12 en los dos grupos de tratamiento con ustekinumab

(el porcentaje de mejoría en el grupo de ustekinumab en 45 mg fue del 26,7 % [IC 95 %: 18,5 a 35;  $p < 0,001$ , versus placebo; y en el grupo de ustekinumab en 90 mg fue del 24,9 % [IC 95 %: 17,8 a 32;  $p < 0,001$ , versus placebo] comparado con placebo (11,8 %; IC 95 %: 4,2 a 19,3). En la semana 24, se encontró un porcentaje de mejoría del 46,5 % (IC 95 %: 39,5 a 53,4) en el grupo de ustekinumab en 45 mg, y del 48,7 % (IC 95 %: 42 a 55,3) en el grupo de ustekinumab en 90 mg. En la semana 12 y 24 de seguimiento, se observó una adecuada correlación entre la mejoría en el NAPSI con el PASI. De igual forma, se reportó una baja mejoría en el NAPSI en los pacientes con baja respuesta en el PASI (porcentaje de mejoría NAPSI del 29,7 % en pacientes con PASI < 50; del 29,3 % con PASI 50-75; del 43,3 % con PASI 75-90; y del 57,3 % con PASI > 90).

### 9.3.3.5 IXEKIZUMAB

#### 9.3.3.5.1 Psoriasis eritrodérmica y pustulosa generalizada

Saeki y colaboradores <sup>(40)</sup> elaboraron un ensayo clínico abierto, de un solo brazo, en el que se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con ixekizumab en pacientes con psoriasis moderada a grave, psoriasis eritrodérmica y pustulosa generalizada. Se seleccionaron pacientes mayores de 20 años con diagnóstico por lo menos de 6 meses de evolución, con PASI  $\geq 12$ , PGA  $\geq 3$  y compromiso mayor al 10 % de superficie corporal, candidatos a terapia sistémica o fototerapia. Los pacientes con psoriasis eritrodérmica fueron elegidos si tenían más del 80 % de superficie corporal comprometida con eritema inflamatorio, y los pacientes con psoriasis pustulosa generalizada debían cumplir los criterios diagnósticos del *Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare* (MHLW). Se seleccionaron 107 pacientes en total, de los cuales, 8 tenían psoriasis eritrodérmica y 5 psoriasis pustulosa generalizada. El tratamiento administrado fue: ixekizumab en 160 mg al inicio, seguido por 80 mg, cada 2 semanas, hasta la semana 12, y luego 80 mg, cada 4 semanas, durante 52 semanas.

Los pacientes con psoriasis eritrodérmica mostraron una mejoría en el PASI desde la primera semana de tratamiento. En la semana 12, el 100 % logró una mejoría del 75 % en el PASI; el 62,5 % logró una mejoría del 90 %; y el 25 %, una mejoría del 100 %. Los porcentajes de pacientes con mejoría en el PASI en la semana 24 fueron: 100 % para PASI 75; 87,5 % para PASI 90; y 12,5 % para PASI 100. Todos los pacientes con psoriasis eritrodérmica cursaban con compromiso de uñas y del cuero cabelludo. El promedio de mejoría en el NAPSI y

PSSI fue mayor en las semanas 12 y 24 de tratamiento (cambio en el puntaje NAPSI a la semana 12:  $-7\pm-15,3$ ; y semana 24:  $-21,3\pm-12,6$ . Cambio en el puntaje de PSSI a la semana 12:  $-36,5\pm-18,1$ ; y semana 24:  $-36,5\pm-16,5$ ). Para el puntaje DLQI, el promedio de mejoría a la semana 2 fue de  $-6,8\pm-5,3$ ; a la semana 12 fue de  $-9,6\pm-4,8$ ; y a la semana 24 fue de  $-10,4\pm-7,4$ .

En pacientes con psoriasis pustulosa generalizada, la mejoría en el PASI con respecto al inicio del estudio fue de  $-6,9\pm-3$  en la primera semana de tratamiento. En la semana 12, el 80 % logró un PASI 75, el 60 % un PASI 90 y el 20 % un PASI 100. En la semana 24, el 80 % mantuvo el PASI 75; el 40 %, PASI 90; y el 40 %, PASI 100. De los 5 pacientes, 4 presentaron compromiso de uñas y 5, del cuero cabelludo. La mejoría en el NAPSI y PSSI se observó en la semana 12 y se mantuvo en la semana 24 (el cambio en el NAPSI con respecto al inicio a la semana 12 fue de  $-10\pm-12,7$  y a la semana 24 fue de  $-15\pm-16,8$ . El cambio en el PSSI a la semana 12 fue de  $-10,4\pm-6,8$  y a la semana 24 fue de  $-12,6\pm-6,4$ ).

De todos los pacientes incluidos en el estudio, el 83,5 % reportó eventos adversos hasta la semana 24. La mayoría fueron leves o moderados, pero no se registraron muertes ni tampoco eventos adversos serios. Un paciente tuvo que descontinuar el tratamiento por desarrollo de neutropenia leve.

#### 9.3.3.5.2 Psoriasis ungular

En un análisis *post hoc* del ensayo clínico UNCOVER 3, ixekizumab mostró resultados favorables en el compromiso ungular a la semana 12 (mejoría porcentual del puntaje NAPSI del 39 % y 40 % usando dosis cada 2 semanas o cada 4 semanas, respectivamente). El resultado fue superior al logrado por etanercept y placebo (28 % y  $-4,7$  %, respectivamente), aunque no se reportan valores de  $p$  <sup>(41, 42)</sup>.

### 9.3.3.6 SECUKINUMAB

#### 9.3.3.6.1 Psoriasis palmoplantar

Gottlieb y colaboradores <sup>(43)</sup> desarrollaron un ensayo clínico, controlado, aleatorizado, de tres brazos, para evaluar la eficacia y seguridad de secukinumab en pacientes con psoriasis palmoplantar. Se incluyeron 205 pacientes en tres grupos: secukinumab en 150 mg, secukinumab en 300 mg y placebo. El desenlace evaluado a las 16 semanas fue ppIGA 0 (limpio) o 1 (casi limpio o mínimo). El porcentaje de respuesta en el ppIGA 0/1 fue mayor en el grupo de secukinumab en 300 mg (33,3 %) ( $p < 0,0001$  versus placebo), que en el grupo de secukinumab en 150 mg (22,1 %)

( $p < 0,01$  versus placebo) y placebo (1,5 %). Con respecto a los cambios en el ppPASI, la terapia con secukinumab en 300 mg disminuyó el 54,5 % ( $p < 0,0001$  versus placebo), con secukinumab en 150 mg, el 35,3 % ( $p < 0,001$  versus placebo), y con placebo, el 4,0 %.

La proporción de pacientes que alcanzaron un DLQI considerado como ausencia de compromiso de calidad de vida fue mayor en secukinumab en 300 mg (26,9 %;  $p < 0,0001$  versus placebo), seguido por secukinumab en 150 mg (16,9 %;  $p < 0,005$  versus placebo) y placebo (1,5 %). Se observó una mejoría en la mediana del HRQoL del 55,4 %, 29,6 % y 14,0 % para secukinumab en 300 mg, 150 mg y placebo, respectivamente.

La incidencia de eventos adversos no fatales fue un poco mayor en pacientes con tratamiento con secukinumab en 150 mg en comparación con secukinumab en 300 mg y placebo (5,9 %, 2,9 % y 2,9 %, respectivamente). La proporción de suspensión del tratamiento debida a eventos adversos fue similar en los pacientes tratados con secukinumab en 300 mg y placebo (2,9 %) y menor en secukinumab en 150 mg (1,5 %).

La calidad de la evidencia de este artículo es baja debido a que el cegamiento del estudio y la secuencia de asignación aleatoria no son claros. Cuenta con una alta imprecisión. A pesar de lo anterior, se observan diferencias estadísticamente significativas para los desenlaces evaluados en las dosis estudiadas.

## 9.4 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO NO BIOLÓGICO MÁS INDICADO EN PACIENTES CON PSORIASIS EN LOCALIZACIONES COMO CUERO CABELLUDO, UÑAS, TIPO PUSTULOSA, ERITRODÉRMICA, INVERTIDA, GENITAL O PALMOPLANTAR

**9.4.1 Pregunta 11.** ¿Cuál es el tratamiento farmacológico no biológico más indicado en pacientes con psoriasis en localizaciones como cuero cabelludo, uñas, tipo pustulosa, eritrodérmica, invertida, genital o palmoplantar?

**9.4.2 Recomendaciones**

30

**Se sugieren los siguientes aspectos en el manejo de la psoriasis eritrodérmica:**

- Considerar el manejo hospitalario por alto riesgo de inestabilidad hemodinámica.
- Usar ciclosporina en monoterapia como tratamiento de la fase aguda.

**Nota: el tiempo de tratamiento sistémico con ciclosporina no debe exceder el año, debido al riesgo de nefrotoxicidad y carcinoma escamocelular. Se debe procurar la transición a una terapia sistémica que se pueda usar a largo plazo e iniciar de forma concomitante con las anteriores.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

**31**

**Se sugieren los siguientes aspectos en el manejo de la psoriasis pustulosa generalizada:**

- Considerar el manejo hospitalario por alto riesgo de inestabilidad hemodinámica.

**Nota:** es posible iniciar simultáneamente otro tratamiento concomitante con ciclosporina, con el fin de lograr la transición a otra terapia de mantenimiento que permita el control de la enfermedad a largo plazo, debido a que el uso por más de 1 año no está recomendado.

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

**32**

**Se sugiere el uso de ciclosporina, acitretín o metotrexato para el tratamiento de la psoriasis ungueal grave en adultos.**

**Nota:** en todo el mundo, el etretinato fue reemplazado por su metabolito activo, el acitretín. Sin embargo, no hay estudios del uso específico del acitretín en psoriasis en uñas.

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)*

**33**

**Se recomienda el uso de ciclosporina en dosis baja (2,5 mg/kg/día) como tratamiento sistémico para el manejo de la psoriasis pustulosa palmoplantar.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja)*



**El tiempo de tratamiento sistémico con ciclosporina no debe exceder el año, debido al riesgo de nefrotoxicidad y carcinoma escamocelular. El uso de ciclosporina tiene contraindicación absoluta en pacientes con PUVA previa o viceversa, debido al riesgo de carcinoma escamocelular.**

**34**

**Se sugiere el uso de PUVA tópica como primera línea en el manejo de la psoriasis pustulosa palmoplantar.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

35	<b>Se sugiere el uso de PUVA en el manejo de la psoriasis pustulosa palmoplantar.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i>
36	<b>Se sugiere el uso de monoterapia con acitretín para el tratamiento sistémico de la psoriasis pustulosa palmoplantar.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i>
37 KEY	<b>Se sugiere el uso de la combinación de acitretín más PUVA en el manejo de la psoriasis pustulosa palmoplantar.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)</i>
38	<b>Se sugiere el uso de fototerapia UVB de banda estrecha (NB-UVB) en el manejo de la psoriasis pustulosa palmoplantar.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i>

### 9.4.3 Resumen de la evidencia

#### 9.4.3.1 PSORIASIS DEL CUERO CABELLUDO

No se encontraron guías de práctica clínica ni revisiones sistemáticas que incluyeran el uso de tratamientos no biológicos para uso sistémico en esta condición.

#### 9.4.3.2 PSORIASIS UNGULAR

Luego del proceso de búsqueda, se encontró una revisión sistemática de la literatura, que incluyó el uso de ciclosporina y metotrexato en el tratamiento de la psoriasis ungual. No se encontró evidencia directa que evaluara la efectividad, eficacia o seguridad de la fototerapia (UVA, UVB) en el uso sistémico para esta condición. Tanto el reporte de la revisión sistemática <sup>(36)</sup> como la búsqueda de ensayos clínicos reportaron la ausencia de ensayos clínicos que evalúen el acitretín en el tratamiento de la psoriasis ungual.

#### 9.4.3.2.1 Ciclosporina

Una revisión sistemática de la literatura <sup>(36)</sup> (AMSTAR 11/11) evaluó la eficacia y seguridad de la ciclosporina vía oral comparada con ditranol tópico o con metotrexato o etretinato en pacientes de cualquier edad con psoriasis ungual, sin otra comorbilidad en las uñas. La revisión consideró como desenlaces primarios la mejoría global calificada por un clínico, la mejoría en el puntaje NAS o NAPSI y la mejoría de la psoriasis ungual desde la opinión del paciente. Como desenlaces secundarios, se incluyeron eventos adversos, calidad de vida y mejoría en aspectos específicos de la uña, tales como dolor, grosor de la uña, grosor de la hiperqueratosis subungueal, número de uñas afectadas y crecimiento de la uña.

#### 9.4.3.2.2 Ciclosporina versus ditranol tópico

La revisión encontró 1 estudio para esta comparación, en donde se observó que el 82 % de los pacientes que recibieron ciclosporina en 2,5 mg/kg presentó una me-

joría en las uñas al finalizar el tratamiento, en comparación con el 0 % de los pacientes que recibieron ditranol con ácido salicílico (mediana en la reducción de la enfermedad: ciclosporina, 4,5 [IC 95 %: 0 a 8]; ditranol, 0,95 [IC 95 %: -3 a 2,5]). No se reportaron resultados para los desenlaces de cambio en el puntaje NAPSI, ni para la mejoría de la uña de acuerdo con la percepción del paciente, ni para eventos adversos o calidad de vida, ni para mejoría en aspectos específicos de las uñas<sup>(36)</sup>.

#### **9.4.3.2.3 Ciclosporina versus metotrexato**

Se encontró 1 estudio para esta comparación, que no informó diferencias significativas en la mejoría de la psoriasis ungular ( $p = 0,28$ ), ni en la mejoría del puntaje NAPSI ( $p = 0,27$ ), ni en la mejoría de la uña, de acuerdo con la percepción del paciente ( $p = 0,06$ ), ni en la frecuencia de eventos adversos. El estudio no incluyó información sobre la calidad de vida o sobre aspectos específicos de las uñas<sup>(36)</sup>.

#### **9.4.3.2.4 Ciclosporina versus etretinato**

La revisión encontró 1 estudio para esta comparación, que informó diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de eventos adversos a favor de la ciclosporina (RR estimado: 0,56; IC 95 %: 0,41 a 0,77). No se encontraron diferencias significativas en la mejoría de la psoriasis ungular (1 estudio, valor de  $p$  no reportado por el estudio primario). No se reportaron resultados para los desenlaces de cambio en el puntaje NAPSI, ni para la mejoría de la uña, de acuerdo con la percepción del paciente, ni para la calidad de vida, ni para la mejoría en aspectos específicos de las uñas<sup>(36)</sup>.

### **9.4.4 Psoriasis pustulosa palmoplantar**

Fueron localizadas 2 revisiones sistemáticas que brindaron información para el acitretín, la ciclosporina y la fototerapia<sup>(44, 45)</sup>. Una de las revisiones reportó la ausencia de evidencia de tipo ensayo clínico aleatorizado, que determinara la eficacia del metotrexato<sup>(45)</sup> para el manejo de esta condición. Esto se confirmó mediante la ausencia de resultados en la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados.

#### **9.4.4.1 ACITRETÍN Y OTROS RETINOIDES**

Una revisión sistemática de la literatura (AMSTAR 9/11) evaluó la eficacia y seguridad del uso de retinoides en pacientes de cualquier edad con psoriasis pustulosa palmoplantar. Como desenlaces primarios, la revisión

consideró la mejoría de la gravedad de la enfermedad medida de forma objetiva con una escala, la presencia de reducción de la actividad de la enfermedad (aclaramiento) y la satisfacción y calidad de vida de los pacientes. Como desenlaces secundarios, se incluyó la persistencia de la mejoría de la enfermedad, la persistencia en la mejoría de los puntajes de calidad de vida de los pacientes y las tasas de recaída. El desenlace de seguridad incluido fue la frecuencia de eventos adversos.

#### **9.4.4.1.1 Retinoides versus placebo**

Para la comparación de cualquier retinóide *versus* placebo, la revisión encontró cuatro ensayos que incluyeron el uso de etretinato. Esta comparación reportó diferencias estadísticamente significativas a favor de los retinoides en la mejoría clínica (4 estudios, diferencia de riesgos: 0,44; IC 95 %: 0,28 a 0,59), en la excelente respuesta (4 estudios, diferencia de riesgos: 0,22; IC 95 %: 0,07 a 0,36) y en la remisión parcial de la enfermedad a los 3 meses (2 estudios, diferencia de riesgos: 0,42; IC 95 %: 0,16 a 0,68). No se encontraron diferencias significativas para la remisión completa a los 3 o 6 meses. No se reportaron otros desenlaces.

#### **9.4.4.1.2 Acitretín versus etretinato**

La revisión reporta el hallazgo de un ensayo clínico que comparó acitretín *versus* etretinato. Este no encontró diferencias significativas en la reducción de pústulas. La revisión no reportó información sobre otros desenlaces asociados con esta comparación. Como consideración sobre la seguridad de este grupo farmacológico, indicó que los retinoides están asociados con teratogenicidad<sup>(45)</sup>.

#### **9.4.4.1.3 Ciclosporina**

Una revisión sistemática de la literatura (AMSTAR 9/11) evaluó la eficacia y seguridad del uso de ciclosporina en pacientes de cualquier edad con psoriasis pustulosa palmoplantar. Como desenlaces primarios, la revisión consideró la mejoría de la gravedad de la enfermedad medida de forma objetiva con una escala, la presencia de reducción de la actividad de la enfermedad (aclaramiento) y la satisfacción y calidad de vida de los pacientes. Como desenlaces secundarios, se incluyó la persistencia de la mejoría de la enfermedad, la persistencia en la mejoría de los puntajes de calidad de vida de los pacientes y las tasas de recaída. El desenlace de seguridad incluido fue la frecuencia de eventos adversos.

La revisión encontró 2 ensayos que incluyeron el uso de ciclosporina en dosis bajas. Con base en la información provista por la revisión, se realizó el análisis agrupado y se encontró que el uso de la ciclosporina mejora de forma significativa los síntomas de la psoriasis pustulosa palmoplantar (RR estimado: 3,22; IC 95 %: 1,77 a 5,80). Esto fue consistente con los resultados individuales reportados por la revisión. La revisión no aportó información adicional sobre los resultados de los otros desenlaces.

#### **9.4.4.1.4 Fototerapia UVA**

Una revisión sistemática de la literatura<sup>(44)</sup> (AMSTAR 9/11) evaluó la eficacia y seguridad del uso de la fototerapia UVA con psoraleno (PUVA) en pacientes de cualquier edad con psoriasis pustulosa palmoplantar. Como desenlaces primarios, la revisión consideró la mejoría de la gravedad de la enfermedad medida de forma objetiva con una escala, la presencia de reducción de la actividad de la enfermedad (aclaramiento) y la satisfacción y calidad de vida de los pacientes. Como desenlaces secundarios, se incluyó la persistencia de la mejoría de la enfermedad, la persistencia en la mejoría de los puntajes de calidad de vida de los pacientes y las tasas de recaída. El desenlace de seguridad incluido fue la frecuencia de eventos adversos.

#### **9.4.4.1.5 PUVA oral versus placebo**

El estudio encontró 2 ensayos clínicos para esta comparación, y reportó diferencias significativas a favor de la PUVA en la mejoría clínica (diferencia de riesgos, 0,44; IC 95 %: 0,26 a 0,62) y en el aclaramiento (diferencia de riesgos, 0,42; IC 95 %: 0,25 a 0,58). No se reportó información sobre los resultados para los otros desenlaces incluidos en la revisión.

#### **9.4.4.1.6 PUVA oral versus PUVA tópica**

Los autores de la revisión reportaron el hallazgo de 1 estudio que realizó esta comparación. No se encontraron diferencias significativas en el aclaramiento. No se reportó información sobre los resultados de los otros desenlaces.

#### **9.4.4.1.7 PUVA versus etretinato**

La revisión reportó el hallazgo de 2 ensayos clínicos para esta comparación, sin encontrar diferencias en la respuesta clínica ni en el aclaramiento. Los autores no brindaron información sobre los otros desenlaces incluidos en la revisión.

#### **9.4.4.1.8 PUVA más retinoide versus PUVA sola**

Los autores encontraron 2 estudios para esta comparación y hallaron diferencias estadísticamente significativas a favor del uso combinado de la PUVA y retinoides en el aclaramiento (diferencia de riesgos, 0,41; IC 95 %: 0,18 a 0,64) y en la respuesta clínica (1 estudio; diferencia de riesgos, 0,30; IC 95 %: 0,03 a 0,57), sin dar información adicional sobre los otros desenlaces.

#### **9.4.4.1.9 Fototerapia UVB**

Una revisión sistemática<sup>(44)</sup> (AMSTAR 11/11) evaluó la eficacia y seguridad de la NB-UVB comparada con la PUVA tópica en pacientes de cualquier edad con psoriasis pustulosa palmoplantar. Como desenlaces principales, la revisión incluyó la mejoría global, un PASI 75, el abandono del tratamiento por eventos adversos y el aclaramiento; como desenlaces secundarios, se incluyeron: calidad de vida, evaluación clínica global, dosis UV acumulada para alcanzar la actividad mínima, duración de la actividad mínima residual, reducción del puntaje PASI, tiempo para alcanzar el PASI 75, tasa de recaída, duración de la remisión, abandono del tratamiento por pobre respuesta, mejoría clínica, reducción de las células T periféricas, tolerabilidad y frecuencia de eventos adversos.

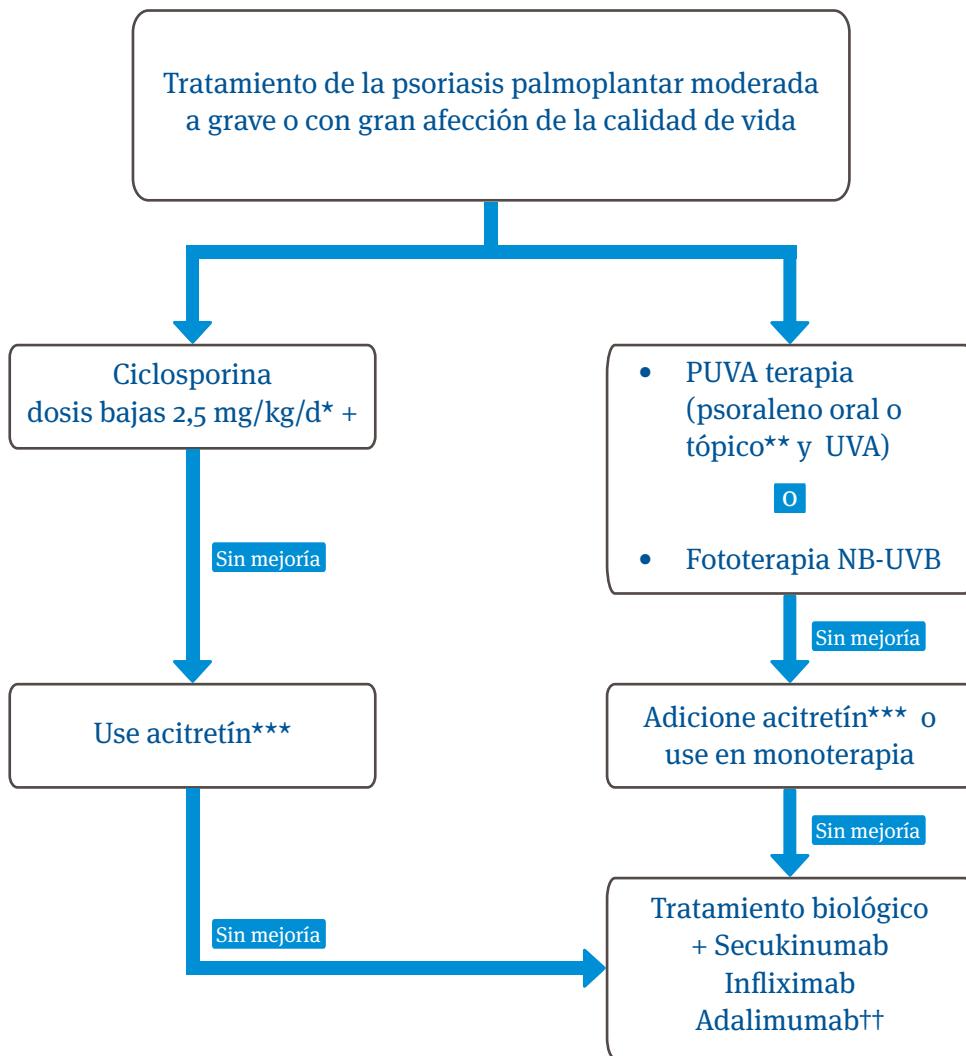
Los autores de la revisión encontraron 1 estudio que halló diferencias estadísticamente significativas a favor de la NB-UVB en la hiperpigmentación de la piel (RR: 0,04; IC 95 %: 0,00 a 0,69), sin encontrar diferencias significativas en la actividad mínima residual, ni en la tasa de recaída, ni en la mejoría clínica. El estudio no encontró evidencia para los desenlaces restantes incluidos en la revisión.

## 9.5 DE LA EVIDENCIA A LAS RECOMENDACIONES

Dominio	Juicio	Consideraciones
El problema es prioridad	<p>1. No</p> <p>2. Probablemente no</p> <p>3. Probablemente sí</p> <p><b>4. Si</b></p>	Por el compromiso de las actividades diarias del paciente, la calidad de vida y el riesgo de muerte que presentan algunas de ellas, las formas especiales de psoriasis fueron consideradas de gran prioridad por expertos y pacientes.
Magnitud de los efectos deseables	<p>1. Trivial</p> <p>2. Pequeña</p> <p>3. Moderada</p> <p><b>4. Grande</b></p>	Aunque con alta imprecisión, las medidas de asociación para desenlaces favorables que fueron significativas oscilan entre 2,53 y 41,35.
Magnitud de los efectos indeseables	<p>1. Grande</p> <p>2. Moderada</p> <p><b>3. Pequeña</b></p> <p>4. Trivial</p>	La mayoría de las medidas de asociación para desenlaces de seguridad no fue significativa. Las que lo fueron, tuvieron una magnitud cercana al valor nulo.
Balance de los efectos	<p>1. Favorece el comparador</p> <p>2. Probablemente favorece el comparador</p> <p>3. No favorece ninguna</p> <p><b>4. Probablemente favorece la intervención</b></p> <p>5. Favorece la intervención</p>	<p>La comparación de los diferentes tratamientos contra placebo da un balance de efectos favorable. No obstante, se requiere evidencia para las comparaciones cabeza a cabeza.</p> <p>Para la terapia no biológica, algunas comparaciones directas ofrecen un leve balance hacia la intervención al ofrecer mejor seguridad con mismos resultados de eficacia. Estas se reflejan en las recomendaciones.</p>
Calidad global de la evidencia	<p>1. Muy baja</p> <p><b>2. Baja</b></p> <p>3. Moderada</p> <p>4. Alta</p>	La calidad global de la evidencia varía con cada comparación y oscila entre muy baja y alta. La calidad subjacente se específica en cada recomendación.

Dominio	Juicio	Consideraciones																																	
<b>1. Importante</b>	<p>Variación en la preferencia de los pacientes</p> <p>2. Probablemente importante 3. Probablemente no importante 4. No importante</p> <p><b>3. Impacto no importante</b></p> <p>Uso de recursos</p> <p>1. Costos altos 2. Costos moderados 3. Ahorros moderados 4. Ahorros moderados 5. Grandes ahorros</p>	<p>Los pacientes prefieren un tratamiento personalizado que maximice el control de la enfermedad, con un mínimo de efectos adversos graves. La elección del tratamiento depende de los riesgos particulares y del perfil específico de la enfermedad.</p> <p>Resultados de la encuesta de percepción de expertos:</p> <table> <tbody> <tr><td>Adalimumab</td><td>3,47</td><td>0,84</td></tr> <tr><td>Etanercept</td><td>2,89</td><td>0,66</td></tr> <tr><td>Infliximab</td><td>3,26</td><td>0,87</td></tr> <tr><td>Ixekizumab</td><td>2,63</td><td>1,15</td></tr> <tr><td>Secukinumab</td><td>3,35</td><td>0,79</td></tr> <tr><td>Ustekinumab</td><td>3,61</td><td>0,7</td></tr> <tr><td>Acitretín</td><td>3,26</td><td>1,15</td></tr> <tr><td>Ciclosporina</td><td>3,89</td><td>0,76</td></tr> <tr><td>Fototerapia UVA</td><td>2,76</td><td>1,30</td></tr> <tr><td>Fototerapia UVB</td><td>3,17</td><td>1,20</td></tr> <tr><td>Metotrexato</td><td>4,32</td><td>0,89</td></tr> </tbody> </table> <p>Puntaje promedio y desviación estándar</p>	Adalimumab	3,47	0,84	Etanercept	2,89	0,66	Infliximab	3,26	0,87	Ixekizumab	2,63	1,15	Secukinumab	3,35	0,79	Ustekinumab	3,61	0,7	Acitretín	3,26	1,15	Ciclosporina	3,89	0,76	Fototerapia UVA	2,76	1,30	Fototerapia UVB	3,17	1,20	Metotrexato	4,32	0,89
Adalimumab	3,47	0,84																																	
Etanercept	2,89	0,66																																	
Infliximab	3,26	0,87																																	
Ixekizumab	2,63	1,15																																	
Secukinumab	3,35	0,79																																	
Ustekinumab	3,61	0,7																																	
Acitretín	3,26	1,15																																	
Ciclosporina	3,89	0,76																																	
Fototerapia UVA	2,76	1,30																																	
Fototerapia UVB	3,17	1,20																																	
Metotrexato	4,32	0,89																																	
<b>4. Probablemente sí</b>	<p>Facilidad de la implementación</p> <p>1. No 2. Probablemente no 3. Indeterminado 4. Probablemente sí 5. Sí</p>	<p>Resultados de la encuesta de percepción de expertos:</p> <table> <tbody> <tr><td>Adalimumab</td><td>4,30</td><td>0,86</td></tr> <tr><td>Etanercept</td><td>4,25</td><td>0,72</td></tr> <tr><td>Infliximab</td><td>3,42</td><td>1,39</td></tr> <tr><td>Ixekizumab</td><td>2,56</td><td>1,34</td></tr> <tr><td>Secukinumab</td><td>3,84</td><td>0,96</td></tr> <tr><td>Ustekinumab</td><td>4,21</td><td>0,85</td></tr> <tr><td>Acitretín</td><td>3,16</td><td>1,07</td></tr> <tr><td>Ciclosporina</td><td>4,42</td><td>0,77</td></tr> <tr><td>Fototerapia UVA</td><td>3,58</td><td>1,12</td></tr> <tr><td>Fototerapia UVB</td><td>4,05</td><td>1,08</td></tr> <tr><td>Metotrexato</td><td>4,83</td><td>0,38</td></tr> </tbody> </table> <p>Puntaje promedio y desviación estándar</p>	Adalimumab	4,30	0,86	Etanercept	4,25	0,72	Infliximab	3,42	1,39	Ixekizumab	2,56	1,34	Secukinumab	3,84	0,96	Ustekinumab	4,21	0,85	Acitretín	3,16	1,07	Ciclosporina	4,42	0,77	Fototerapia UVA	3,58	1,12	Fototerapia UVB	4,05	1,08	Metotrexato	4,83	0,38
Adalimumab	4,30	0,86																																	
Etanercept	4,25	0,72																																	
Infliximab	3,42	1,39																																	
Ixekizumab	2,56	1,34																																	
Secukinumab	3,84	0,96																																	
Ustekinumab	4,21	0,85																																	
Acitretín	3,16	1,07																																	
Ciclosporina	4,42	0,77																																	
Fototerapia UVA	3,58	1,12																																	
Fototerapia UVB	4,05	1,08																																	
Metotrexato	4,83	0,38																																	

## 9.6 ALGORITMO DE MANEJO



+ Seleccione el tratamiento de acuerdo con las características individuales del paciente.

\* Evite el uso de ciclosporina concomitantemente con fototerapia o antecedente de uso de PUVA, por el aumento del riesgo de carcinoma escamocelular, especialmente si realizó más de 150 sesiones de PUVA. Evite usar en pacientes con hipertensión arterial, diabetes, enfermedad renal o hepática, infecciones graves, historia de malignidad o su uso por más de 1 año, por riesgo de nefrotoxicidad.

\*\* Se prefiere PUVA tópica por menos riesgo de efectos sistémicos. Use PUVA con precaución en pacientes con antecedente de cáncer de piel y en aquellos que puedan requerir el uso de ciclosporina por largo tiempo.

\*\*\* El acitretín asociado con PUVA tiene un efecto sinérgico. Evite el uso en pacientes con alteraciones hepáticas, renales, dislipidemia, pancreatitis, mujeres en edad reproductiva o embarazo.

††El adalimumab está recomendado como tercera línea después del secukinumab y del infliximab.

## REFERENCIAS

1. Van De Kerkhof PCM, Nestlé F. Psoriasis. En: Boglioni JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (editores). Dermatología: principales diagnósticos y tratamientos. 3.<sup>a</sup> edición. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 43-64.
2. Pasch MC. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. Drugs. 2016;76(6):675-705. doi: 10.1007/s40265-016-0564-5.
3. Wozel G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. Clin Dermatol. United States; 2008;26(5):448-59. doi: 10.1016/j.cldermatol.2007.10.026.
4. Strober BE, Clay Cather J, Cohen D, Crowley JJ, Gordon KB, Gottlieb AB, et al. A Delphi Consensus Approach to Challenging Case Scenarios in Moderate-to-Severe Psoriasis: Part 1. Dermatol Ther (Heidelb). 2012;2(1):1. doi: 10.1007/s13555-012-0001-y.
5. Kragballe K. Management of difficult to treat locations of psoriasis. Scalp, face, flexures, palm/soles and nails. Curr Probl Dermatol. 2009;38:160-71. doi: 10.1159/000232309.
6. Handa S. Newer trends in the management of psoriasis at difficult to treat locations: scalp, palmoplantar disease and nails. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2010;76(6):634-44. doi: 10.4103/0378-6323.72455.
7. Sánchez-Regaña M, Aldunce Soto MJ, Belinchón Romero I, Ribera Pibernat M, Lafuente-Urrez RF, Carrascosa Carrillo JM, et al. Evidence-based guidelines of the spanish psoriasis group on the use of biologic therapy in patients with psoriasis in difficult-to-treat sites (nails, scalp, palms, and soles). Actas Dermosifiliogr. 2014;105(10):923-34. doi: 10.1016/j.ad.2014.02.015.
8. Pettey AA, Balkrishnan R, Rapp SR, Fleischer AB, Feldman SR. Patients with palmoplantar psoriasis have more physical disability and discomfort than patients with other forms of psoriasis: implications for clinical practice. J Am Acad Dermatol. 2003;49(2):271-5.
9. Ryan C, Sadlier M, De Vol E, Patel M, Lloyd AA, Day A, et al. Genital psoriasis is associated with significant impairment in quality of life and sexual functioning. J Am Acad Dermatol. 2015;72(6):978-83. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1127.
10. Meeuwis KA, de Hullu JA, IntHout J, Hendriks IM, Sparreboom EE, Massuger LF, et al. Genital psoriasis awareness program: physical and psychological care for patients with genital psoriasis. Acta Derm Venereol. Sweden; 2015;95(2):211-6. doi: 10.2340/00015555-1885.
11. Misiak-Galazka M, Wolska H, Rudnicka L. What do we know about palmoplantar pustulosis? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(1):38-44. doi: 10.1111/jdv.13846.
12. Brunasso AM, Puntoni M, Aberer W, Delfino C, Fanelli L, Massone C. Clinical and epidemiological comparison of patients affected by palmoplantar plaque psoriasis and palmoplantar pustulosis: a case series study. Br J Dermatol. 2013;168(6):1243-51. doi: 10.111/bjd.12223.
13. Bissonnette R, Suárez-Fariñas M, Li X, Bonifacio KM, Brodmerkel C, Fuentes-Duculan J, et al. Based on Molecular Profiling of Gene Expression, Palmoplantar Pustulosis and Palmoplantar Pustular Psoriasis Are Highly Related Diseases that Appear to Be Distinct from Psoriasis Vulgaris. PLoS One. 2016;11(5):e0155215. doi: 10.1371/journal.pone.0155215.
14. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. N Engl J Med. 2011;365(7):620-8. doi: 10.1056/NEJMoa1013068.
15. Abbas O, Itani S, Ghosn S, Kibbi AG, Fidawi G, Farooq M, et al. Acrodermatitis continua of Hallopeau is a clinical phenotype of DITRA: evidence that it is a variant of pustular psoriasis. Dermatology. 2013;226(1):28-31. doi: 10.1159/000346572.
16. Mössner R, Frambach Y, Wilsmann-Theis D, Löhr S, Jacobi A, Weyergraf A, et al. Palmoplantar Pustular Psoriasis Is Associated with Missense Variants in CARD14, but Not with Loss-of-Function Mutations in IL36RN in European Patients. The J Invest Dermatol. 2015;135(10):2538-41. doi: 10.1038/jid.2015.186.
17. Wang TS, Chiu HY, Hong JB, Chan CC, Lin SJ, Tsai TF. Correlation of IL36RN mutation with different clinical features of pustular psoriasis in Chinese patients. Arch Dermatol Res. 2016;308(1):55-63. doi: 10.1007/s00403-015-1611-x.
18. Lee E, Zarei M, LaSenna C, Villada G, Romanelli P. Psoriasis Targeted Therapy: Characterization of Interleukin 17A Expression in Subtypes of Psoriasis. J Drugs Dermatol. 2015;14(10):1133-6.
19. Bissonnette R, Nigen S, Langley RG, Lynde CW, Tan J, Fuentes-Duculan J, et al. Increased expression of IL-17A and limited involvement of IL-23 in patients with palmo-plantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis; results from a randomised controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(10):1298-305. doi: 10.1111/jdv.12272.

20. Habif TP. Psoriasis and other papulosquamous diseases. En: Clinical Dermatology. A color guide to diagnosis and therapy. 5.a edición. Filadelfia: Elsevier Health Sciences; 2015. p. 263-328.
21. Papp K, Berth-Jones J, Kragballe K, Wozel G, de la Brassinne M. Scalp psoriasis: a review of current topical treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(9):1151-60.
22. Ribera Pibernat M, Caballé G, Fernández-Chico N, José Fuente M, Ferrández Foraster C. Impacto de la psoriasis en la calidad de vida del paciente español. *Piel.* 2004;19(5):242-9. doi: 10.1016/S0213-9251(04)72845-2.
23. Sánchez Regaña M, Ojeda Cuchillero R, Umbert Millet I, Umbert Millet P, Lupo W, Solé Fernández J. El impacto psicosocial de la psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2003;94(1):11-6.
24. Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL Jr. Skin diseases associated with Malassezia species. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(5):785-98.
25. de Jong EM, Seegers BA, Gulinck MK, Boezeman JB, van de Kerkhof PC. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology.* 1996;193(4):300-3.
26. Lawry M. Biological therapy and nail psoriasis. *Dermatol Ther.* 2007;20(1):60-7.
27. Gupta AK, Lynde CW, Jain HC, Sibbald RG, Elewski BE, Daniel CR 3rd, et al. A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non-psoriatics: a multicentre study. *Br J Dermatol.* 1997;136(5):786-9.
28. Duhard-Brohan E. [Psoriasis of the nails]. *Ann Dermatol Venereol.* 1999;126(5):445-9.
29. Tosti A, Morelli R, Piraccini B. Psoriasis of the nails. En: Menter A, Stoff B (editores). *Psoriasis.* Londres: CRC Press; 2010. p. 201-7.
30. Camp R. Psoriasis. En: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (editores). *Rook's Textbook of Dermatology.* 7.a edición. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 2010. p. 1391-457.
31. Bosch F, Botella E. Eritrodermias. *Med Cut Iber Lat Am.* 1992;20:137-47.
32. Puig L. Fisiopatología de las eritrodermias. *Piel.* 1994;9(6):269-73.
33. Tumors of the epidermal appendages. En: Schaumburg-Lever G, Lever WF (editores). *Color Atlas of Histopathology of the Skin.* Lippincott; 1988. p. 148-56.
34. Leonardi C, Langley RG, Papp K, Tyring SK, Wasel N, Vender R, et al. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Dermatol.* 2011;147(4):429-36. doi: 10.1001/archdermatol.2010.384.
35. Bissonnette R, Poulin Y, Guenther L, Lynde CW, Bolduc C, Nigen S. Treatment of palmoplantar psoriasis with infliximab: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2011;25(12):1402-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.03984.x.
36. de Vries AC, Bogaards NA, Hooft L, Velema M, Pasch M, Lebwohl M, et al. Interventions for nail psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD007633. doi: 10.1002/14651858.CD007633.pub2.
37. Rich P, Griffiths CE, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, et al. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(2):224-31.
38. Bagel J, Lynde C, Tyring S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(1):86-92. doi: 10.1016/j.jaad.2011.07.34.
39. Rich P, Bourcier M, Sofen H, Fakharzadeh S, Wasfi Y, Wang Y, et al. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):398-407. doi: 10.1111/bjd.12632.
40. Saeki H, Nakagawa H, Ishii T, Morisaki Y, Aoki T, Berclaz PY, et al. Efficacy and safety of open-label ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2015;29(6):1148-55. doi: 10.1111/jdv.12773.
41. Dennehay EB, Zhang L, Amato D, Goldblum O, Rich P. Ixekizumab Is Effective in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Significant Nail Involvement: Results From UNCOVER 3. *J Drugs Dermatol.* 2016 15(8):958-61.
42. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Puig L, Weisman J, Dutronc Y, et al. Efficacy and Safety of Switching to Ixekizumab in Etanercept Non-Responders: A Subanalysis from Two Phase III Randomized Clinical Trials in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (UNCOVER-2 and -3). *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(2):273-80. doi: 10.1007/s40257-016-0246-9.
43. Gottlieb A, Sullivan J, van Doorn M, Kubanov A,

- You R, Parneix A, et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):70-80. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.058.
44. Chen X, Yang M, Cheng Y, Liu GJ, Zhang M. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10):CD009481. doi: 10.1002/14651858.CD009481.pub2.
45. Marsland AM, Chalmers RJ, Hollis S, Leonardi-Bee J, Griffiths CE. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD001433.

# 10 Situaciones especiales en psoriasis: enfoque y tratamiento

## 10.1 INTRODUCCIÓN

La psoriasis, como enfermedad mediada por la inmunidad, no solo causa un compromiso local en la piel, sino que también se asocia como enfermedad inflamatoria crónica con otras patologías. Además, el entendimiento de su base genética la ha relacionado con las

comorbilidades que la acompañan. Se ha estimado que hasta un 73 % de los pacientes con psoriasis tiene por lo menos una comorbilidad.

Se puede hablar de diversos tipos de comorbilidad: clásicas, emergentes, correlacionadas con los estilos de vida y con el manejo de la enfermedad (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Tipos de comorbilidad causados por la psoriasis

Clásicas	Emergentes	Estilo de vida	Manejo de la enfermedad
Artritis psoriásica	Síndrome metabólico	Tabaquismo	Dislipidemia (acitretín, ciclosporina)
Enfermedad inflamatoria intestinal	Enfermedad cardiovascular	Alcoholismo	Hipertensión arterial (ciclosporina)
Uveítis	Ateroesclerosis		Nefrotoxicidad (ciclosporina)
Trastornos psicológicos	Hígado graso no alcohólico		Hepatotoxicidad (metotrexato, leflunomida, acitretín)
	Linfomas		Cáncer de piel (PUVA)
	Apnea del sueño		
	EPOC		
	Osteoporosis		
	Enfermedad de Parkinson		
	Disfunción eréctil		

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

## 10.2 MARCO TEÓRICO

### 10.2.1 Factores de riesgo cardiovascular y psoriasis

Los pacientes con psoriasis presentan una alta prevalencia de riesgos cardiovasculares que están asociados con síndrome metabólico, hígado graso no alcohólico y enfermedad cardiovascular.

Estudios como el de Danielsen y colaboradores <sup>(1)</sup> muestran un incremento de la prevalencia del síndrome metabólico comparado con controles, en donde la prevalencia es mayor en mujeres jóvenes, con un *odds ratio* de 3,8 veces mayor que el de la población general, y en

hombres, independientemente de la edad, 1,35 veces mayor que el de la población control.

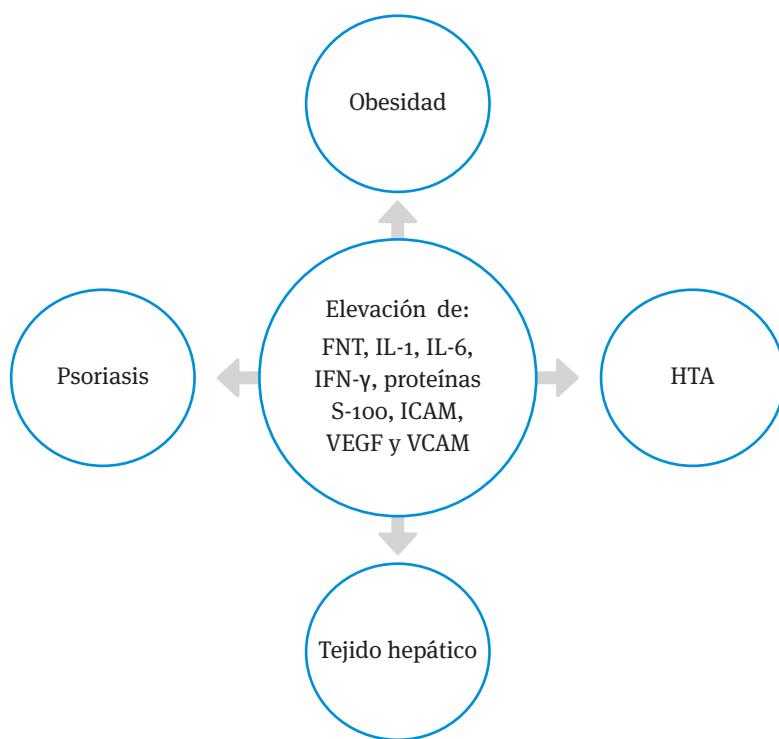
Factores independientes, como la obesidad, impactan otros factores, como la dislipidemia, que se incrementa de 1,1-3,38 *odds ratio* en psoriasis leve a 1,36-5,55 en psoriasis grave.

Estos factores en conjunto aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular e incluyen ateroesclerosis, hipertensión arterial, enfermedad isquémica cardíaca, accidente cerebrovascular y arritmias. Gelfand y colaboradores <sup>(2)</sup>, en un estudio de cohorte, encontraron un riesgo aumentado adicional del 6,2 % de presentar un evento cardiovascular en pacientes con psoriasis grave, de acuerdo con la escala de riesgo de Framingham. Se observó también una reducción de la expectativa de

vida en 6 años por dicho riesgo cardiovascular. Ajustando los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, tales como diabetes, consumo de cigarrillo, obesidad, hipertensión y dislipidemia, los pacientes con psoriasis tienen una mayor incidencia de infarto de miocardio, que se relaciona con mortalidad de la población general y que se incrementa si el tiempo de enfermedad y la gravedad de la psoriasis son mayores.

En cuanto a la ateroesclerosis, hubo un incremento de 10 veces en el riesgo de presentar ateroesclerosis coro-

naria subclínica y ateroesclerosis coronaria. También se ha visto un aumento de los niveles del propéptido natriurético de tipo B N-terminal (NT-proBNP) en pacientes con psoriasis grave, además de otros marcadores de inflamación, como el FNT- $\alpha$ , las interleucinas (IL) IL-1 e IL-6, las adipocitinas (leptina, resistina, visfatin y adiponectina), la IL-17 y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Todos estos están implicados en la psoriasis y en la presencia de enfermedad cardiovascular y de hígado graso no alcohólico (**Figura 1**)<sup>(3)</sup>.



FNT: factor de necrosis tumoral; ICAM: molécula de adhesión intracelular; IFN: interferón; IL: interleucina; VCAM: molécula de adhesión vascular; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

**Figura 1.** Relación de la elevación de las citocinas proinflamatorias con las entidades del síndrome metabólico. Modificada con permiso de: Londoño Á, González C, Castro L, Puig L. Psoriasis y su relación con el síndrome metabólico. Rev Col Reumatol. 2013;20 (4):228-36<sup>(3)</sup>.

Otro factor independiente es la obesidad, que no solo tiene impacto sobre la gravedad de la enfermedad, sino también sobre la respuesta a las diferentes terapias sistémicas clásicas y a las biológicas.

## 10.2.2 Enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD)

Se ha estimado que la prevalencia del síndrome metabólico en la población general alcanza del 15 % al 25 %, y esta aumenta hasta 3 veces en pacientes con psoriasis. La NAFLD es considerada parte del síndrome metabólico y se define como un espectro de patologías hepáticas que va desde esteatosis hepática hasta esteatohepatitis con riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma.

Así, la prevalencia de NAFLD en pacientes con psoriasis puede ser del 46 % en estudios de cohorte comparada con un 33 % en sujetos sin psoriasis.

## 10.2.3 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

En un estudio de casos y controles, se encontró que los pacientes con psoriasis tenían 2,35 veces mayor probabilidad de desarrollar EPOC. Otro estudio israelí mostró que la prevalencia de EPOC fue del 5,7 % versus del 3,7 % en el grupo control.

Se ha observado, además, que los pacientes con artritis psoriásica pueden tener una mayor prevalencia de EPOC que los pacientes que solo tienen compromiso cutáneo.

Es importante señalar que otros factores de riesgo pueden contribuir a esta comorbilidad, como son la obesidad, el hábito de fumar, la inactividad física y todos los factores relacionados con el síndrome metabólico.

Así mismo, hay discusión sobre la mayor incidencia de apnea del sueño, que depende de factores independientes o de la correlación con obesidad que pueden sufrir los pacientes con psoriasis. Un estudio que ajustó el riesgo de obesidad mostró una mayor proporción de desarrollo de apnea hasta de 2,3 veces en pacientes con psoriasis.

## 10.2.4 Enfermedad renal crónica

Los pacientes con psoriasis tienen un incremento de 2 veces la posibilidad de padecer enfermedad renal crónica, independientemente de los factores de riesgo tradicionalmente conocidos, y 4 veces la posibilidad de padecer una enfermedad renal terminal.

## 10.2.5 Comorbilidades asociadas con el estilo de vida o los medicamentos

Los pacientes con psoriasis tienen mayor propensión a fumar y a un mayor consumo de alcohol. Estos factores aumentan el riesgo metabólico y pueden influir sobre los medicamentos que se administran.

Los pacientes fumadores tienen una mayor probabilidad de desarrollar psoriasis de tipo pustuloso.

La ciclosporina puede incrementar las cifras tensionales, aumentar los lípidos en sangre y alterar la función renal. El acitretín, por su parte, es hepatotóxico y altera los lípidos. Dado su metabolismo hepático, debe tenerse precaución con el metotrexato en pacientes con mayor propensión a daño, como los pacientes diabéticos, con hígado graso o dislipidemias sin tratamiento. Por tanto, para la elección del medicamento deben considerarse las comorbilidades existentes en los pacientes (**Tabla 2**)<sup>(4)</sup>.

**Tabla 2.** Indicaciones y contraindicaciones de los diferentes tratamientos según los antecedentes del paciente

	Fototerapia	Acitretín	Metotrexato	Ciclosporina	Antagonistas del FNT-α	Ustekinumab
Dislipidemia	✓	✗	✓	(✓)	✓	✓
Hipertensión	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Nefropatía	✓	✓	(✓)*	✗	✓	✓
Hepatopatía	UVB	P	✗	P	P	P
Artritis	✗	✗	✓	**	✓	✓
Insuficiencia cardíaca moderada a grave	✓	✓	✓	(✓)	✗	✓
Enfermedad desmielinizante	✓	✓	✓	✓	✗	✓
Embarazo	UVB	✗	✗	(✓)	✗	✗
Antecedente de neoplasia o linfoma (exc. cáncer de piel no melanoma)	✓***	✓	✗	✗	✗	✗
<p>✓ Recomendable</p> <p>(✓) Posible, con estrecha monitorización</p> <p>✗ No recomendable o contraindicado</p> <p>P Probable</p> <p>* Ajustando la dosis según la función renal</p> <p>** La ciclosporina en monoterapia suele ser insuficiente para el tratamiento de la artritis psoriásica</p> <p>*** La fototerapia está contraindicada en pacientes con daño actínico importante y antecedentes de cáncer de piel</p>						

Tomada de: Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica; Grupo Colombiano de Psoriasis y Artritis Psoriásica. AsoColDerma; 2012<sup>(a)</sup>.

## 10.3 TRATAMIENTO EN PACIENTES CON PSORIASIS QUE TENGAN ALGUNA CONDICIÓN ESPECIAL

**10.3.1 Pregunta 12.** ¿Cuál es la mejor opción de tratamiento en pacientes con psoriasis que tengan alguna condición especial?

**10.3.2 Recomendaciones**

### Embarazo

39

**Se recomienda el uso de agentes tópicos como los corticosteroides o el calcipotriol (en monoterapia o en combinación con corticoides) como primera línea de tratamiento en mujeres gestantes con psoriasis leve a moderada.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

40

**Se recomienda la fototerapia UVB como tratamiento de la psoriasis moderada a grave en gestantes.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

41

**Se sugiere la ciclosporina como segunda línea de manejo en las gestantes con psoriasis moderada a grave.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

42  


**Se sugiere el uso de terapias biológicas y los baños de PUVA como terapias de tercera línea en gestantes, considerando el equilibrio riesgo-beneficio según cada paciente.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

### Hombres con metotrexato

43

**Se recomienda el uso de métodos de planificación durante la terapia y 3 meses después de suspender el medicamento en los pacientes hombres que reciben metotrexato.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

## Hepatitis B

PBP



**Se debe hacer manejo conjunto con hepatología, gastroenterología o infectología en los pacientes con psoriasis y hepatitis B.**

44

**No se recomienda el manejo con terapia sistémica inmunosupresora en pacientes que tengan diagnóstico de hepatitis B activa u oculta, hasta que se realice el manejo del cuadro viral.**

*(Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia muy baja)*

45

**Se recomienda el tamizaje adecuado en busca de hepatitis B y C en todos los pacientes con psoriasis que recibirán terapia sistémica, utilizando las siguientes pruebas: HBsAg, HBsAb, HBcAb y anti-VHC. Si hay evidencia de infección actual por VHB, se debe realizar carga viral.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

46

**Se recomienda la vacunación contra hepatitis A y B en todos los pacientes con psoriasis que no han estado expuestos a la enfermedad y no han recibido vacunación previa, independientemente de la gravedad en el momento del diagnóstico, por la posibilidad de terapia sistémica en el futuro.**

**Nota: si el paciente está recibiendo inmunosupresor en el momento de la consulta, se debe suspender, en caso de ser posible, según su vida media de eliminación, para realizar la vacunación.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

47

**Se recomienda la terapia antiviral oral para prevenir la reactivación del VHB en todos los pacientes infectados que reciben terapia inmunosupresora de alto riesgo.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

## Hepatitis C

PBP



**Todo paciente con diagnóstico de hepatitis C y psoriasis debe ser valorado por el servicio de infectología, gastroenterología o hepatología.**

48

**Se recomienda el uso de agentes tópicos para el tratamiento de la psoriasis en pacientes con hepatitis C.**

**Nota: la experiencia muestra que, usualmente, estos agentes son bien tolerados y sin eventos adversos serios asociados. Sin embargo, no existen estudios de su uso específico en pacientes con hepatitis C.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

49

**Se recomienda la fototerapia UVB para el tratamiento de la psoriasis en pacientes con hepatitis C.**

**Nota: la fototerapia UVB no tiene estudios específicos en pacientes con psoriasis y hepatitis C, aunque se considera que su mecanismo de acción es local.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

50

**Se recomienda la elaboración de estudios para descartar la presencia de hepatitis C en todo paciente con psoriasis que se vaya a someter a terapia sistémica inmunosupresora.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

## Virus de la inmunodeficiencia humana

PBP  


**El tratamiento de la psoriasis moderada a grave en pacientes con diagnóstico de VIH debe hacerse con el apoyo del programa de manejo de VIH e infectología.**

51

**Se recomienda la fototerapia, preferiblemente NB-UVB, como primera línea de tratamiento de la psoriasis en los pacientes con VIH concomitante que también reciben terapia antirretroviral.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

52

**Se sugiere el uso de acitretín como segunda línea de tratamiento en pacientes con psoriasis e infección por VIH.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

53

**Se recomienda el manejo interdisciplinario con infectología para el uso con precaución de ciclosporina, metotrexato y terapia biológica, en los casos de psoriasis resistentes al tratamiento con fototerapia o retinoides.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

### 10.3.3 Resumen de la evidencia

La búsqueda arrojó cuatro revisiones sistemáticas (RS) que abordaron este tema<sup>(5-8)</sup>. La calidad de las RS fue evaluada con la escala AMSTAR. El intervalo de puntuación de las cuatro referencias incluidas estuvo entre 1 y 7 puntos (de un puntaje máximo de 11 puntos). Para todas las RS no fue posible determinar si tenían un protocolo aprobado o publicado.

Solamente en una de las referencias incluidas realizaron una búsqueda de estudios primarios no publicados, evaluaron la calidad de los estudios incluidos y analizaron el riesgo de sesgo de publicación<sup>(7)</sup>. Dos de las RS incluidas seleccionaron los estudios y extrajeron los datos por pares. Ninguna presentó un listado completo de estudios incluidos y excluidos o reportó los conflictos de interés de cada estudio. Todas las RS reportaron las características de los estudios incluidos.

La RS de Shelton y colaboradores<sup>(7)</sup> obtuvo una calificación de 7 puntos en la escala AMSTAR. Cumplió con varios de los ítems, pero su calificación disminuyó porque no incluyó el listado de estudios excluidos y no discutió el impacto de la calidad de la evidencia en los resultados. Las RS de Cantini<sup>(8)</sup> y Montaudié<sup>(6)</sup> tuvieron una calificación de 3 puntos. Estas RS no realizaron una búsqueda de estudios no publicados; no evaluaron la calidad de los estudios y tampoco presentaron el riesgo de sesgo de publicación. Además, Cantini y colaboradores no reportan que la selección de estudios se haya realizado por pares<sup>(8)</sup>. Ni Cantini y colaboradores como tampoco Montaudié y colaboradores incluyeron un listado de las referencias incluidas, y en el último no realizaron una búsqueda complementaria de referencias relevantes<sup>(6,8)</sup>.

#### 10.3.3.1 EMBARAZO

El consenso de expertos de Strober y colaboradores<sup>(9)</sup> recomienda como los primeros cuatro tratamientos para pacientes con deseo de embarazo, cualquier trimestre de embarazo y lactancia: fototerapia NB-UVB, fototerapia BB-UVB, corticosteroides tópicos y corticosteroides tópicos en combinación con calcipotriol. Encontraron que la fototerapia UVB es segura durante el embarazo y la lactancia. En contraste, por la capacidad mutagénica del psoraleno, la terapia PUVA no es segura. Los panelistas mencionaron que los corticosteroides tópicos aplicados en psoriasis leve y en pocas partes afectadas de la piel tienen poca absorción sistémica y, por tanto, conllevan un muy bajo riesgo mutagénico en cualquier trimestre del embarazo. Aunque

con calcipotriol no encontraron evidencia relevante en humanos, consideraron que produce un riesgo mínimo durante el embarazo, tanto para la madre como para el feto.

#### 10.3.3.2 ENFERMEDAD HEPÁTICA

El consenso de expertos de Strober y colaboradores<sup>(9)</sup> recomienda como los primeros tres tratamientos para pacientes con hepatitis B crónica: fototerapia NB-UVB, fototerapia BB-UVB y corticosteroides tópicos. Los panelistas no favorecieron el uso de bloqueadores del FNT-α o de ciclosporina. A pesar de que no encontraron evidencia directa, no favorecieron la utilización del acitretín, por su potencial efecto sobre la función hepática.

Las primeras tres terapias para pacientes con hepatitis C crónica recomendadas por este panel de expertos fueron: etanercept, fototerapia NB-UVB o bloqueadores del FNT-α. Sugieren que los corticosteroides tópicos y la fototerapia podrían no ser terapias adecuadas, dadas las exacerbaciones de la psoriasis que son producto de la terapia antiviral.

En cuanto a la enfermedad hepática no asociada con hepatitis viral o consumo de alcohol, las primeras tres terapias seleccionadas por el panel fueron: fototerapia NB-UVB, corticosteroides tópicos en combinación con calcipotriol y fototerapia ultravioleta-PUVA. No favorecieron el uso de metotrexato, por el aumento en el riesgo de hepatotoxicidad de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. En general, consideraron prudente evitar el uso de metotrexato en pacientes con factores de riesgo o con enfermedad hepática instaurada.

##### 10.3.3.2.1 Bloqueadores del FNT-α en pacientes con infección por virus de la hepatitis C

Brunasso y colaboradores<sup>(5)</sup> realizaron una RS que incluyó 23 publicaciones del tratamiento con bloqueadores del FNT-α en pacientes con VHC y psoriasis (AMSTAR = 1). Los siete estudios de artritis psoriásica incluyeron 6 pacientes tratados con etanercept, 1 con infliximab y 1 con adalimumab. En total, 8 estudios fueron en población con psoriasis y los 8 restantes en quienes presentaban psoriasis y artritis psoriásica; 8 pacientes en cada estudio fueron tratados con etanercept. Los tiempos promedio de tratamiento para cada una de las condiciones fueron 9,8, 12,0 y 14,5 meses, respectivamente.

De los 22 pacientes que fueron tratados con etanercept, 13 tuvieron carga viral o enzimas hepáticas estables;

2 tuvieron enfermedad hepática estable; 2 incrementaron la carga viral (uno de ellos con enzimas hepáticas estables) y 3 la disminuyeron; 1 paciente tuvo remisión viral completa y sostenida a los 6 meses de tratamiento. No fue posible conocer el desenlace de uno de los pacientes.

De los pacientes, 2 con artritis psoriásica recibieron tratamiento con adalimumab e infliximab, respectivamente, con niveles estables de carga viral y enzimas hepáticas. En el paciente que recibió infliximab, se cambió la terapia a adalimumab, por una reacción alérgica a los 6 meses de tratamiento.

#### **10.3.3.2.2 Bloqueadores del FNT- $\alpha$ en pacientes con reactivación de la infección por virus de la hepatitis B**

Cantini y colaboradores <sup>(8)</sup> realizaron una RS para determinar la prevalencia de reactivación del VHB en pacientes tratados con bloqueadores del FNT- $\alpha$  (AMSTAR = 3) en pacientes con artritis reumatoide, enfermedad psoriásica o espondilitis anquilosante. De los 21 estudios incluidos, 11 tuvieron pacientes con psoriasis (5/11) o artritis psoriásica (6/11), que fueron seguidos en un intervalo de 6 y 124 meses. Los autores excluyeron estudios que solo tuvieran pacientes con infección por VHC. Los agentes biológicos utilizados fueron adalimumab, etanercept e infliximab solos o en combinación con medicamentos modificadores de la enfermedad.

La frecuencia de reactivación del VHB en los 5 estudios que incluyeron pacientes con enfermedad psoriásica que recibieron tratamiento biológico (n.<sup>o</sup> = 271) osciló entre 0,0 % y 15,9 %. En la serie de Cassano y colaboradores <sup>(10)</sup> (solo pacientes con psoriasis; n.<sup>o</sup> = 62), no se encontraron casos de reactivación. La alta prevalencia (15,9 %) observada en el estudio de Kim y colaboradores <sup>(11)</sup> pudo deberse a que los autores definieron el criterio de reactivación con la elevación de las pruebas de función hepática en vez de la detección del ADN del VHB. En el análisis del subgrupo de pacientes con infección oculta por VHB, se observaron 14 casos de reactivación en los 5 estudios incluidos (5,5%; n.<sup>o</sup> = 257). Estos casos solo están presentes en la serie de Kim y colaboradores <sup>(11)</sup>. No hubo casos de reactivación en el subgrupo de pacientes con enfermedades reumáticas que recibieron terapia con etanercept (n.<sup>o</sup> = 67). Sin embargo, en los 2 estudios que incluyeron pacientes tratados con adalimumab, 3 de los 67 sujetos (4,6%; IC 95 %: 0,5 a 12,5 %) presentaron reactivación. Todos los desenlaces con adalimumab ocurrieron en el estudio

de Cassano y colaboradores <sup>(10)</sup>, que solo incluyó pacientes con psoriasis (n.<sup>o</sup> = 48). Los autores no reportaron reactivación en el grupo de pacientes tratados con infliximab (n.<sup>o</sup> = 81).

#### **10.3.3.2.3 Metotrexato en pacientes con hepatitis viral B o C**

Montaudié y colaboradores <sup>(6)</sup> realizaron una RS para determinar la asociación entre hepatitis B o C y la presencia de fibrosis hepática en pacientes tratados con metotrexato. De los estudios, 2 dieron cuenta de esta asociación. En Rosenberg y colaboradores <sup>(12)</sup>, los 3 pacientes de la serie con diagnóstico de hepatitis B o C desarrollaron fibrosis hepática. Solo uno de ellos presentó fibrosis hepática grave (OR método MLE: 2,08; IC 95 %: 0,03 a 43,0). Themido y colaboradores <sup>(13)</sup> informaron que 1 de 2 pacientes con hepatitis B o C presentó fibrosis hepática grave y ninguno de los 20 pacientes sin hepatitis la sufrió.

#### **10.3.3.2.4 Bloqueadores del FNT- $\alpha$ en pacientes con antecedente de cáncer**

Shelton y colaboradores <sup>(7)</sup> realizaron una RS para determinar la tasa de recurrencia de cáncer en individuos con enfermedades inmunológicas crónicas que fueron tratados con terapia inmunosupresora. De los 16 estudios seleccionados, solo la cohorte de Fagerli y colaboradores <sup>(14)</sup> incluyó población con enfermedad psoriásica. Este estudio analizó la incidencia de cáncer en 11 individuos con artritis psoriásica y antecedente de cáncer que recibieron bloqueadores del FNT- $\alpha$ . Los autores no encontraron ningún evento de recurrencia o la aparición de otro tipo de cáncer en estos pacientes.

#### **10.3.3.3 CÁNCER**

El consenso de expertos de Strober y colaboradores <sup>(9)</sup> clasificó las diversas indicaciones de terapia según el tipo de cáncer y el tiempo de evolución. En melanoma maligno (MM), la principal preocupación del panel fue la progresión o la reactivación del cáncer. En general, encontraron poca evidencia sobre el tema, especialmente en la aplicación de tratamientos tópicos. Hallaron evidencia biológica o clínica que favorece la utilización de metotrexato, ciclosporina, retinoides, hidroxiúrea y fototerapia UVB. Por el contrario, la evidencia no favorece el uso de terapia PUVA. Con bloqueadores del FNT- $\alpha$ , la evidencia no es clara. Fueron conservadores con las recomendaciones para el tratamiento de pacientes con menos de 5 años de diagnóstico. Los primeros cuatro esquemas de tratamiento propuestos por el panel fueron: acitretín, corticosteroides tópicos como terapia única, estos en combinación con

calcipotriol y metotrexato. En pacientes con diagnóstico mayor de 5 años, el panel se decidió por un tratamiento más agresivo, por las limitaciones en la funcionalidad producto de la artritis psoriásica. El panel recomendó, en su orden, las siguientes terapias: acitretín, metotrexato, corticosteroides tópicos como terapia única y estos en combinación con calcipotriol. En pacientes con melanoma *in situ*, los panelistas también le apuntaron a una terapia agresiva y acordaron las siguientes terapias, en su orden: acitretín, metotrexato, corticosteroides tópicos en combinación con calcipotriol y corticosteroides tópicos como única terapia.

En cuanto a las neoplasias linforreticulares, los expertos del panel discutieron si había un riesgo aumentado en pacientes con psoriasis y si suponía consideraciones específicas en cuanto a la terapia. No encontraron información suficiente con bloqueadores del FNT- $\alpha$ . Sin embargo, dado su efecto biológico, acordaron que están contraindicados en este tipo de pacientes. Los expertos consideraron que la asociación entre metotrexato y linfomas no está clara y por tal motivo incluyeron este medicamento en las alternativas terapéuticas, aunque hay una advertencia del fabricante que lo asocia con linfoma. En los casos en los que el cuadro clínico del paciente pueda confundirse con un linfoma cutáneo de células T, el panel recomienda una biopsia previa. Los primeros cuatro tratamientos acordados por el panel fueron los mismos para pacientes con linfoma actual, diagnosticado 5 años antes o más de 5 años antes de la presentación para la terapia contra psoriasis. Son los siguientes: fototerapia NB-UVB, fototerapia ultravioleta más acitretín, acitretín y fototerapia BB-UVB.

En pacientes con tumores sólidos, los expertos no encontraron datos que indicaran que la terapia tópica o la fototerapia incrementaran el riesgo de este tipo de neoplasias. Sin embargo, consideraron que la posibilidad de una asociación es baja. Tampoco encontraron evidencias de una asociación entre metotrexato y tumores sólidos. Favorecieron la inclusión de acitretín como alternativa terapéutica, porque se trata de un medicamento potencialmente útil en quimioprevisión. En pacientes con diagnóstico actual o 5 años previo a la presentación para la terapia antipsoriásica, los panelistas recomiendan como las primeras cuatro estrategias: fototerapia UV más acitretín, fototerapia NB-UVB, acitretín y fototerapia BB-UVB. No incluyeron a los bloqueadores del FNT- $\alpha$  en las primeras 10 opciones. Para pacientes con diagnóstico de tumores sólidos 5 años antes de la presentación para terapia antineoplásica,

recomiendan un manejo individualizado, que incluya la opinión del oncólogo. Las primeras cuatro opciones terapéuticas recomendadas fueron: fototerapia UV más acitretín, fototerapia NB-UVB, metotrexato y acitretín.

#### 10.3.3.1 Intervención: bloqueadores del FNT- $\alpha$ en pacientes con antecedente de cáncer

Shelton y colaboradores <sup>(7)</sup> realizaron una RS para determinar la tasa de recurrencia de cáncer en individuos con enfermedades inmunológicas crónicas que fueron tratados con terapia inmunosupresora. De los 16 estudios seleccionados, solo la cohorte de Fagerli y colaboradores <sup>(14)</sup> incluyó población con enfermedad psoriásica. Este estudio analizó la incidencia de cáncer en 11 individuos con artritis psoriásica y antecedente de cáncer, que recibieron bloqueadores del FNT- $\alpha$ . Los autores no encontraron ningún evento de recurrencia o la aparición de otro tipo de cáncer en estos pacientes

#### 10.3.3.4 Infección por VIH/sida

El consenso de expertos de Strober y colaboradores <sup>(9)</sup> encontró muy poca evidencia sobre el tratamiento de la psoriasis en pacientes con VIH/sida. Como tratamiento de primera línea, recomiendan el manejo médico antirretroviral de la infección por VIH, puesto que disminuye las manifestaciones clínicas de la psoriasis. Los panelistas no encontraron que la fototerapia UVB produzca cambios en la actividad de pacientes VIH positivos o con sida. Tampoco encontraron un aumento de la morbilidad asociada con infección por VIH en quienes fueron tratados con etanercept. Sugieren que el acitretín puede ser utilizado en pacientes con infección por VIH y sida. Los primeros 4 tratamientos recomendados por el panel fueron: fototerapia NB-UVB, fototerapia ultravioleta más acitretín, fototerapia BB-UVB y acitretín.

## 10.4 EFECTOS CARDIOVASCULARES DE LA PSORIASIS EN COMPARACIÓN CON POBLACIÓN SANA

**10.4.1 Pregunta 13.** ¿Cuáles son los efectos cardiovasculares de la psoriasis en comparación con población sana?

**10.4.2 Recomendaciones**

PBP



Los individuos que presentan psoriasis y artritis psoriásica tienen un mayor riesgo cardiovascular que la población general. El médico debe identificar los factores de riesgo cardiovascular en el paciente e informarle a este de su mayor riesgo.

54

**Se recomienda la toma de tensión arterial, peso y frecuencia cardíaca y la medición de la cintura abdominal cada 3 meses en los controles que se realicen para el seguimiento del paciente con psoriasis.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

PBP



Todo paciente con síndrome metabólico y aumento del riesgo cardiovascular debe tener manejo integral de su condición; en caso de ser necesario, se debe llevar a cabo manejo multidisciplinario.

55

**El consumo de tabaco está asociado con un incremento en la prevalencia e incidencia, además de un posible efecto negativo en la gravedad de la psoriasis y de la artritis psoriásica. Se debe determinar la presencia de tabaquismo en cada paciente y referir para suspender este hábito.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

56

**Se recomienda el control del exceso de peso en el manejo interdisciplinario con nutrición.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

57

**Se recomienda el manejo integral dietario como parte del manejo del síndrome metabólico y del riesgo cardiovascular aumentado en los pacientes con psoriasis.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

58

**Se recomienda implementar estilos de vida saludables, como la realización de ejercicio físico adecuado y la suspensión del consumo de alcohol, como parte complementaria del manejo.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

### 10.4.3 Resumen de la evidencia

#### 10.4.3.1 SÍNDROME METABÓLICO

Una revisión sistemática <sup>(15)</sup> de estudios observacionales (AMSTAR 9/11) evaluó la presencia de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis. El total de participantes fue de 1,4 millones de personas, de las cuales, 41 853 tenían diagnóstico de psoriasis. Para el diagnóstico del síndrome metabólico, fueron acogidos los criterios establecidos por ATP III. Los autores de la revisión encontraron diferencias en los pacientes con psoriasis comparados con los controles para la presencia de síndrome metabólico (OR: 2,26; IC 95 %: 1,70 a 3,01). La calidad de la evidencia fue muy baja.

#### 10.4.3.2 DESENLACES CARDIOVASCULARES

Una revisión sistemática <sup>(16)</sup> de estudios observacionales (AMSTAR 9/11) evaluó la presencia de eventos

cardiovasculares mayores en pacientes con psoriasis. Los desenlaces cardiovasculares fueron medidos como mortalidad por enfermedad cardiovascular, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular. El análisis de los datos se realizó por subgrupo de pacientes con psoriasis moderada y psoriasis grave para cada uno de los desenlaces de interés. Los autores encontraron diferencias en la mortalidad cardiovascular en pacientes con psoriasis grave (RR: 1,39; IC 95 %: 1,11 a 1,74), infarto agudo de miocardio en pacientes con psoriasis moderada (RR: 1,29; IC 95 %: 1,02 a 1,63) y psoriasis grave (RR: 1,70; IC 95 %: 1,32 a 2,18) y accidente cerebrovascular en pacientes con psoriasis moderada (RR: 1,12; IC 95 %: 1,08 a 1,16) y psoriasis grave (RR: 1,56; IC 95 %: 1,32 a 1,84). La calidad de la evidencia para todos los desenlaces fue muy baja.

## 10.5 EFECTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO BIOLÓGICO Y NO BIOLÓGICO EN PACIENTES CON PSORIASIS

**10.5.1 Pregunta 14.** ¿Cuáles son los efectos adversos cardiovasculares del tratamiento farmacológico biológico y no biológico en pacientes con psoriasis?

#### 10.5.2 Recomendaciones

59

**Se recomienda la realización de glicemia, perfil renal, perfil hepático y perfil lipídico por lo menos 1 vez al año. Dependiendo de los factores de riesgo encontrados y del tipo de terapia instaurada, la toma de estos paraclínicos debe ser ajustada al riesgo individual o de la terapia del paciente.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

60

**Se recomienda indicar al paciente no consumir bebidas alcohólicas. El consumo de alcohol en el paciente con psoriasis empeora o acompaña el compromiso de la esfera mental, aumenta el impacto del síndrome metabólico y puede incrementar la toxicidad de algunas terapias.**

*(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

### 10.5.3 Resumen de la evidencia

Una revisión sistemática<sup>(17)</sup> de ensayos clínicos aleatorizados y controlados (AMSTAR 9/11) evaluó los efectos adversos cardiovasculares mayores al comparar tratamientos farmacológicos biológicos contra placebo en pacientes con psoriasis. Las intervenciones comparadas fueron briakinumab *versus* placebo, ustekinumab *versus* placebo y agentes combinados anti-IL-12/23 *versus* placebo. Los autores solo encontraron diferencias significativas en los agentes combinados anti-IL-12/23 *versus* placebo (OR: 4,23; IC 95 %: 1,07 a 16,75). La calidad de la evidencia para las tres intervenciones fue muy baja.

Por otro lado, una revisión sistemática<sup>(18)</sup> a partir de estudios observacionales (AMSTAR 10/11) evaluó el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular en pacientes con psoriasis, en quienes se administró metotrexato comparado con los grupos controles, que incluyeron un total de 66 334 pacientes. Los autores encontraron una reducción del riesgo para enfermedad cardiovascular a favor del uso de metotrexato (RR: 0,79; IC 95 %: 0,73 a 0,87). La calidad de la evidencia fue muy baja.

Para la asociación de terapias biológicas con agentes anti-FNT-α y eventos cardiovasculares, se encontró una revisión sistemática<sup>(19)</sup> a partir de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, que incluyó 10 183 pacientes. Los autores de la revisión no encontraron diferencias a favor o en contra de los agentes anti-FNT-α comparados con placebo (razón de densidad de incidencia: -0,0005; IC 95 %: -0,0100 a 0,0090). La calidad de la evidencia fue baja.

La revisión de Reich y colaboradores<sup>(20)</sup> combinó la revisión de los estudios fase 2 y 3 sobre ustekinumab para comparar la frecuencia de eventos cardiovasculares mayores. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en este tipo de eventos adversos cuando se comparó con placebo.

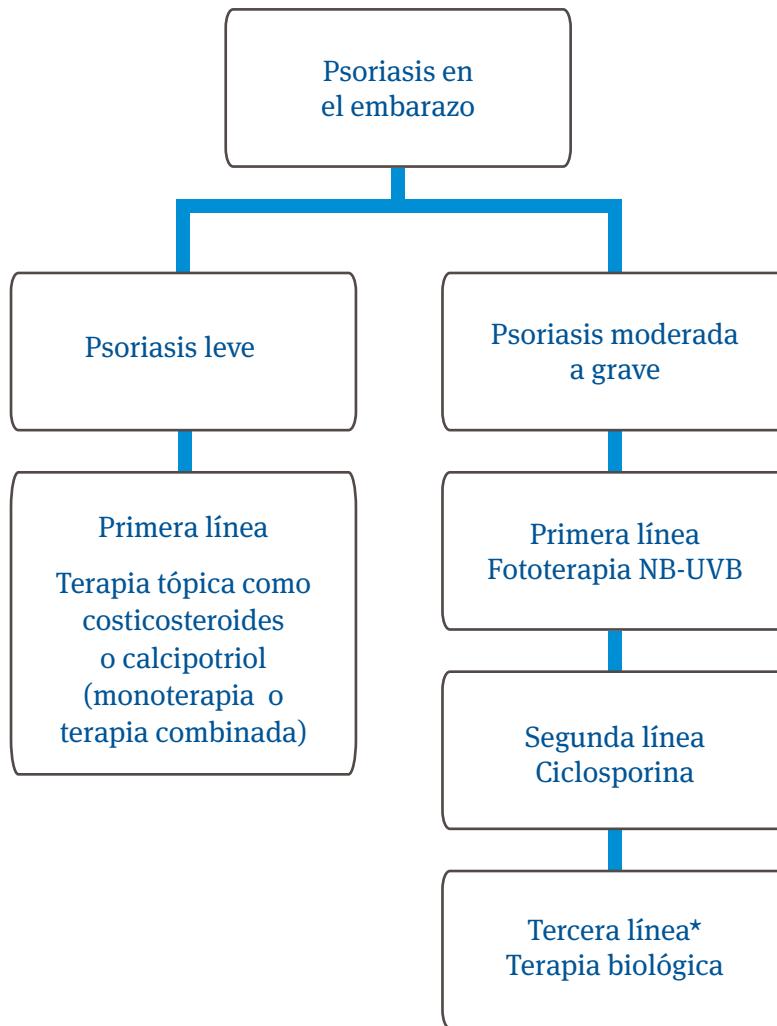
#### 10.5.4 De la evidencia a las recomendaciones

Consideraciones	Juicio	Dominio
Aunque infrecuente, la combinación de psoriasis con estas situaciones clínicas genera un reto terapéutico.	<p>1. No 2. Probablemente no 3. Probablemente sí <b>4. Si</b></p>	El problema es prioridad
Es probable que los tratamientos de elección en pacientes con comorbilidades importantes, como hepatitis viral e infección por VIH, o situaciones especiales, como el embarazo, no logren un control completo de la enfermedad. No obstante, su beneficio es muy superior comparados con no tratar.	<p>1. Trivial 2. Pequeña <b>3. Moderada</b> 4. Grande</p>	Magnitud de los efectos deseables
La mutagenicidad, en el caso del embarazo, y la immunosupresión, en el caso de las infecciones por hepatitis y VIH, son desenlaces de gran impacto clínico y altamente indeseables.	<p>1. Grande 2. Moderada 3. Pequeña 4. Trivial</p>	Magnitud de los efectos indeseables
Los consensos de expertos colocan como primera opción de manejo toda terapia con bajo riesgo de ocurrencia de los desenlaces indeseables.	<p>1. Favorece el comparador 2. Probablemente Favorece el comparador 3. No Favorece ninguna 4. Probablemente favorece la intervención 5. Favorece la intervención</p>	Balance de los efectos

Dominio	Juicio	Consideraciones																																																																		
Calidad global de la evidencia	<b>1. Muy baja</b> 2. Baja 3. Moderada 4. Alta	La evidencia en el tema es observacional o basada en consenso de expertos.																																																																		
Variación en la preferencia de los pacientes	<p>1. Importante  <b>2. Probablemente importante</b>          3. Probablemente no importante          4. No importante</p> <p><b>3. Impacto no importante</b></p> <p>1. Costos altos          2. Costos moderados  <b>4. Ahorros moderados</b>          5. Grandes ahorros</p> <p><b>Uso de recursos</b></p>	<p>Los pacientes prefieren una terapia personalizada, enfocada en el control de la enfermedad y la reducción de las consecuencias negativas.</p> <p>Resultados de la encuesta de percepción de expertos:</p> <table> <tbody> <tr><td>Adalimumab</td><td>3,47</td><td>0,84</td></tr> <tr><td>Etanercept</td><td>2,89</td><td>0,66</td></tr> <tr><td>Infliximab</td><td>3,26</td><td>0,87</td></tr> <tr><td>Ixekizumab</td><td>2,63</td><td>1,15</td></tr> <tr><td>Secukinumab</td><td>3,35</td><td>0,79</td></tr> <tr><td>Ustekinumab</td><td>3,61</td><td>0,70</td></tr> <tr><td>Acitretín</td><td>3,26</td><td>1,15</td></tr> <tr><td>Ciclosporina</td><td>3,89</td><td>0,76</td></tr> <tr><td>Fototerapia UVA</td><td>2,76</td><td>1,30</td></tr> <tr><td>Fototerapia UVB</td><td>3,17</td><td>1,20</td></tr> <tr><td>Metotrexato</td><td>4,32</td><td>0,89</td></tr> </tbody> </table> <p>Puntaje promedio y desviación estándar</p> <p>Resultados de la encuesta de percepción de expertos:</p> <table> <tbody> <tr><td>Adalimumab</td><td>4,30</td><td>0,86</td></tr> <tr><td>Etanercept</td><td>4,25</td><td>0,72</td></tr> <tr><td>Infliximab</td><td>3,42</td><td>1,39</td></tr> <tr><td>Ixekizumab</td><td>2,56</td><td>1,34</td></tr> <tr><td>Secukinumab</td><td>3,84</td><td>0,96</td></tr> <tr><td>Ustekinumab</td><td>4,21</td><td>0,85</td></tr> <tr><td>Acitretín</td><td>3,16</td><td>1,07</td></tr> <tr><td>Ciclosporina</td><td>4,42</td><td>0,77</td></tr> <tr><td>Fototerapia UVA</td><td>3,58</td><td>1,12</td></tr> <tr><td>Fototerapia UVB</td><td>4,05</td><td>1,08</td></tr> <tr><td>Metotrexato</td><td>4,83</td><td>0,38</td></tr> </tbody> </table> <p>Puntaje promedio y desviación estándar</p>	Adalimumab	3,47	0,84	Etanercept	2,89	0,66	Infliximab	3,26	0,87	Ixekizumab	2,63	1,15	Secukinumab	3,35	0,79	Ustekinumab	3,61	0,70	Acitretín	3,26	1,15	Ciclosporina	3,89	0,76	Fototerapia UVA	2,76	1,30	Fototerapia UVB	3,17	1,20	Metotrexato	4,32	0,89	Adalimumab	4,30	0,86	Etanercept	4,25	0,72	Infliximab	3,42	1,39	Ixekizumab	2,56	1,34	Secukinumab	3,84	0,96	Ustekinumab	4,21	0,85	Acitretín	3,16	1,07	Ciclosporina	4,42	0,77	Fototerapia UVA	3,58	1,12	Fototerapia UVB	4,05	1,08	Metotrexato	4,83	0,38
Adalimumab	3,47	0,84																																																																		
Etanercept	2,89	0,66																																																																		
Infliximab	3,26	0,87																																																																		
Ixekizumab	2,63	1,15																																																																		
Secukinumab	3,35	0,79																																																																		
Ustekinumab	3,61	0,70																																																																		
Acitretín	3,26	1,15																																																																		
Ciclosporina	3,89	0,76																																																																		
Fototerapia UVA	2,76	1,30																																																																		
Fototerapia UVB	3,17	1,20																																																																		
Metotrexato	4,32	0,89																																																																		
Adalimumab	4,30	0,86																																																																		
Etanercept	4,25	0,72																																																																		
Infliximab	3,42	1,39																																																																		
Ixekizumab	2,56	1,34																																																																		
Secukinumab	3,84	0,96																																																																		
Ustekinumab	4,21	0,85																																																																		
Acitretín	3,16	1,07																																																																		
Ciclosporina	4,42	0,77																																																																		
Fototerapia UVA	3,58	1,12																																																																		
Fototerapia UVB	4,05	1,08																																																																		
Metotrexato	4,83	0,38																																																																		
Facilidad de la implementación	<p>1. No          2. Probablemente no          3. Indeterminado  <b>4. Probablemente sí</b>          5. Sí</p>																																																																			

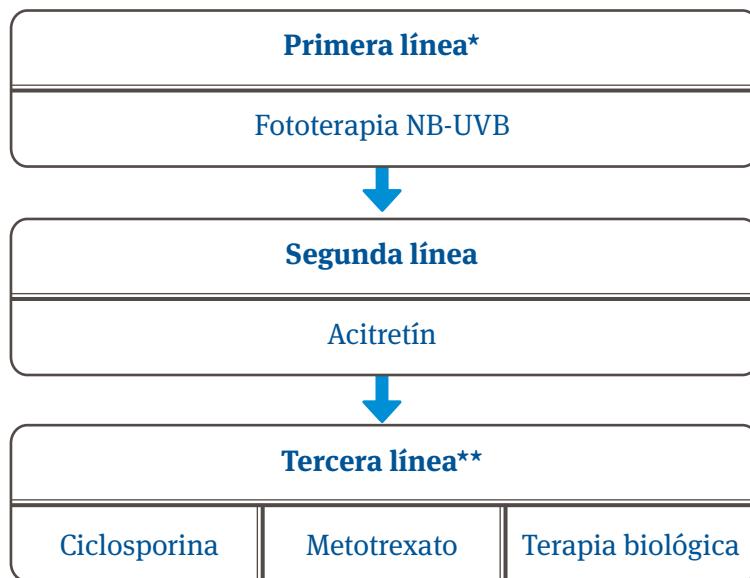
## 10.6 ALGORITMOS DE MANEJO

### Manejo de la psoriasis en el embarazo



\*Considerando el equilibrio riesgo-beneficio según cada paciente. Las terapias biológicas son categoría B en la clasificación de riesgo de la FDA en el embarazo.

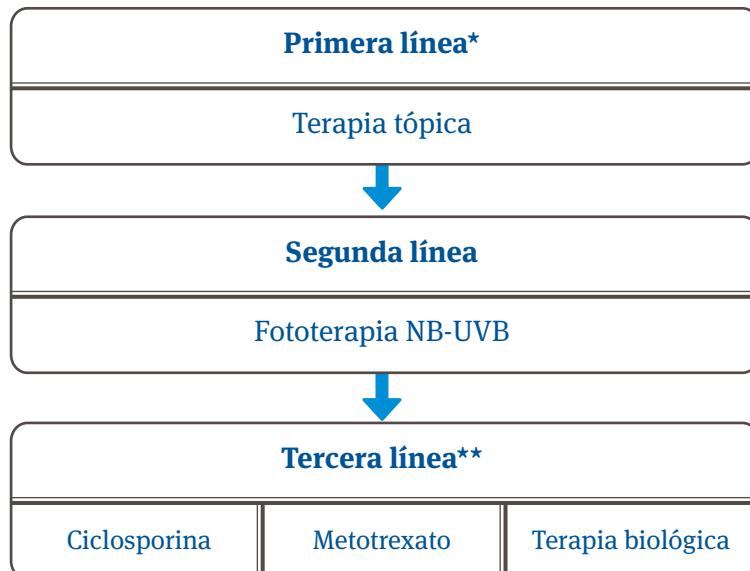
### Manejo de la psoriasis moderada a grave en pacientes con VIH



\*El tratamiento de la psoriasis moderada a grave en pacientes con diagnóstico de VIH debe hacerse con el apoyo del programa de manejo de VIH e infectología, manteniendo su terapia antirretroviral.

\*\*Se recomienda el manejo interdisciplinario con infectología para el uso con precaución de ciclosporina, metotrexato y terapia biológica, en los casos de psoriasis resistentes al tratamiento con fototerapia o acitretín.

### Manejo de la psoriasis moderada a grave en pacientes con hepatitis C



\*Todo paciente con diagnóstico de hepatitis C y psoriasis debe ser valorado de manera multidisciplinaria por el servicio de infectología, gastroenterología o hepatología.

\*\*Basado en opinión de expertos: se recomienda el manejo interdisciplinario con infectología para el uso con precaución de ciclosporina, metotrexato y terapia biológica, en los casos de psoriasis resistentes al tratamiento con fototerapia o que no tengan acceso a esta terapia.

## REFERENCIAS

1. Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg AS. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol.* 2013;168(6):1303-10. doi: 10.1111/bjd.12230.
2. Gelfand JM, Neumann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296(14):1735-41.
3. Londoño Á, González C, Castro L, Puig L. Psoriasis y su relación con el síndrome metabólico. *Rev Col Reumatol [Internet].* 2013;20(4):228-36. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0121812313701373>.
4. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica; Grupo Colombiano de Psoriasis y Artritis Psoriásica. Guías basadas en la evidencia para el manejo de la psoriasis en Colombia. González Ardila C, Londoño García A, Castro Gómez L (editores). Bogotá: AsoColDerma; 2012.
5. Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: A systematic review. *Rheumatology.* 2011;50(9):1700-11. doi: 10.1093/rheumatology/ker190.
6. Montaudié H, Sbidian E, Paul C, Maza A, Gallini A, Aractingi S, et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(Suppl 2);12-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.03991.x.
7. Shelton E, Laharie D, Scott FI, Mamtani R, Lewis JD, Colombel J, et al. Cancer Recurrence Following Immune-Suppressive Therapies in Patients With Immune-Mediated Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2016;151(1):97-109. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.037.
8. Cantini F, Boccia S, Goletti D, Iannone F, Leoncini E, Panic N, et al. HBV Reactivation in Patients Treated with Antitumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- $\alpha$ ) Agents for Rheumatic and Dermatologic Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Rheumatol.* 2014;2014:926836. doi: 10.1155/2014/926836.
9. Strober B, Berger E, Cather J, Cohen D, Crowley JJ, Gordon KB, et al. A series of critically challenging case scenarios in moderate to severe psoriasis: a Delphi consensus approach. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(1 Suppl. 1):S1-S46. doi: 10.1016/j.jaad.2009.03.017.
10. Cassano N, Mastrandrea V, Principi M, Loconsole F, De Tullio N, Di Leo A, et al. Anti-tumor necrosis factor treatment in occult hepatitis B virus infection: a retrospective analysis of 62 patients with psoriatic disease. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2011;25(2):285-9.
11. Kim YJ, Bae SC, Sung YK, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, et al. Possible reactivation of potential hepatitis B virus occult infection by tumor necrosis factor-alpha blocker in the treatment of rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2010;37(2):346-50. doi: 10.3899/jrheum.090436.
12. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros AM, Lindholm J, Kinnman N, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol.* 2007;46(6):1111-8.
13. Themido R, Loureiro M, Pecegueiro M, Brandão M, Campos MC. Methotrexate hepatotoxicity in psoriatic patients submitted to long-term therapy. *Acta Derm Venereol.* 1992;72(5):361-4.
14. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Kalstad S, Rødevand E, et al. Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: data from the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1840-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203018.
15. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(4):654-62. doi: 10.1016/j.jaad.2012.08.015.
16. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000062. doi: 10.1161/JAHA.113.000062.
17. Tzellos T, Kyrgidis A, Zouboulis CC. Re-evaluation of the risk for major adverse cardiovascular events in patients treated with anti-IL-12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2013;27(5):622-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04500.x.
18. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon D, Hernán MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2011;108(9):1362-70. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054.
19. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis

- and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2011;306(8):864-71. doi: 10.1001/jama.2011.1211.
20. Reich K, Langley RG, Lebwohl M, Szapary P, Guzzo C, Yeilding N, et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *Br J Dermatol*. 2011;164(4):862-72. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10257.x.

## 11 Psoriasis en niños

### 11.1 INTRODUCCIÓN

La psoriasis puede aparecer en cualquier edad, afecta con relativa frecuencia a lactantes, niños y adolescentes y, aproximadamente, el 30 % de las personas adultas la manifiesta antes de los 16 años<sup>(1)</sup>, distribuidas de la siguiente forma: 5 % en menores de 4 años, 10 % entre los 5 y los 9 años y 15 % entre los 10 y los 14 años; el 20 % restante entre los 15 y los 19 años<sup>(2)</sup>. La prevalencia varía entre el 0,1 % y el 3,5 %, según los factores geográficos y raciales<sup>(3)</sup>. La incidencia se calcula en 40,8 casos pediátricos/100 000 personas/año<sup>(4)</sup>. Esta incidencia se ha duplicado entre los años 1970 y 2000, lo que obedece, quizás, al aumento en los factores que disparan la psoriasis, como el estrés psicosocial, las infecciones, la obesidad, el trauma o irritación de la piel y el uso de ciertos medicamentos, como el litio, los antagonistas betaadrenérgicos y los inhibidores del FNT-α en niños con artritis idiopática juvenil o enfermedad de Crohn<sup>(5)</sup>.

Aproximadamente el 30 % de los individuos con psoriasis, tanto niños como adultos, tiene un familiar en primer grado afectado. Esta tendencia se observa en psoriasis de temprana aparición; es decir, antes de los 16 años<sup>(5)</sup>.

Las estadísticas en Estados Unidos y Europa sugieren que la psoriasis representa el 4 % de las enfermedades de la piel en los niños<sup>(6)</sup>.

En cuanto al tratamiento, que es el tema del presente capítulo, sabemos que en niños y adolescentes es un desafío, ya que las opciones son más limitadas que en el adulto y no existen guías estandarizadas de tratamiento, especialmente en pacientes con psoriasis moderada a grave. Por tanto, a la hora de decidir el tratamiento, debemos considerar el tipo de psoriasis, su gravedad, la edad del paciente, sus comorbilidades, su efecto en la calidad de vida y los tratamientos previos recibidos, sin olvidar que los eventos adversos y efectos secundarios asociados con diversas estrategias terapéuticas no están bien documentados<sup>(7)</sup>.

Afortunadamente, la mayoría de los pacientes pediátricos responde muy bien al tratamiento tópico, que es

considerado de primera línea y nos ofrece varias alternativas, que empiezan por el cuidado de la piel, manteniéndola limpia y evitando el fenómeno de Koebner. También tratando de devolverle su hidratación con el uso de humectantes y emolientes, para ayudar a proveer y retener agua en el estrato córneo. De esta manera, se restablece la función de barrera mediante su efecto antiinflamatorio, que brinda mejoría de la irritación y del prurito y que sumado al uso de corticosteroides tópicos ayuda al ahorro de su uso y aumenta su eficacia, lo que contribuye en la prevención de la exacerbación de la enfermedad y, por tanto, a una mejor calidad de vida en el paciente<sup>(8)</sup>.

Los corticosteroides, análogos de la vitamina D, como el calcipotriol, el alquitrán de hulla, la antralina, los retinoides, el ácido salicílico y los inhibidores de la calcineurina, son utilizados en forma tópica para controlar la psoriasis. Algunos de estos tienen la gran ventaja de que pueden emplearse en terapia tópica combinada, como es el caso de los análogos de la vitamina D más corticosteroides, los análogos de la vitamina D más fototerapia con radiación ultravioleta B (UVB), los corticosteroides más retinoide, los corticosteroides más ácido salicílico y los inhibidores de la calcineurina más ácido salicílico<sup>(9)</sup>.

Cuando el tratamiento tópico asociado con fototerapia no es suficiente, se asume que se trata de una psoriasis más grave; entonces, se recurre al tratamiento sistémico convencional dado por ciclosporina, metotrexato o acitretín. De estos tampoco hay estudios clínicos robustos en psoriasis pediátrica, solo casos clínicos reportados que consideran la ciclosporina como tratamiento de la psoriasis pustulosa y eritrodérmica, y que tienen en cuenta su nefrotoxicidad. Los retinoides se utilizan en casos graves de psoriasis pustulosa y con mucho componente de hiperqueratosis, sin olvidar sus efectos esqueléticos y el cierre epifisiario temprano que pueden ocasionar si su administración es prolongada. Por último, el metotrexato podría ser el más seguro, ya que existen estudios clínicos doble ciego en artritis reumatoide juvenil que informan su seguridad a largo plazo. Estos son medicamentos que no todos los pacientes toleran y no prueban eficacia en todos los casos.

Cuando esto ocurre, se opta por el uso de otros medicamentos, como son los biológicos o también llamados *antifactor de necrosis tumoral* (anti-FNT- $\alpha$ ) tales como el etanercept, el infliximab y el adalimumab. En 2008, un estudio realizado con etanercept en niños permitió la aprobación del uso del medicamento en Europa en niños mayores de 8 años <sup>(4, 5, 10)</sup>, que también fue aprobado en Canadá. Existe un estudio con etanercept a 48 semanas en pacientes de 4 a 17 años con psoriasis, donde se demostró su tolerabilidad y eficacia. Este estudio abierto se extendió a 264 semanas y no mostró eventos adversos inesperados y su eficacia se mantuvo <sup>(5)</sup>. En 2015, el adalimumab fue aprobado en Europa para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas en niños mayores de 4 años <sup>(11, 12)</sup>, así como en Estados Unidos, en niños que no han tenido una respuesta adecuada a los tratamientos convencionales o que no son candidatos para fototerapia o tratamiento tópico <sup>(4)</sup>.

Existen reportes de casos clínicos tratados con combinación de terapias, como etanercept y adalimumab con metotrexato, con resultados variables y que muestran la necesidad ocasional de su uso en casos graves. Estos reportes deberán incluir mayores controles de seguridad <sup>(7)</sup>.

De acuerdo con la opinión de expertos, el infliximab puede ser útil en casos de psoriasis recalcitrante, psoriasis pustulosa o psoriasis eritrodérmica, debido a su rápida acción y alta eficacia <sup>(4)</sup>.

Actualmente se está llevando a cabo un estudio en niños de 12 a 18 años con psoriasis que reciben ustekinumab, con o sin artritis psoriásica <sup>(13, 14)</sup>.

Se necesitan más estudios que sean comparativos entre los biológicos, con recolección de todos los eventos adversos, que estandaricen los resultados de medidas primarias, como el PASI 75, ya que, actualmente, no hay acuerdo mundial para la evaluación de medidas de extensión y gravedad de la enfermedad en la población pediátrica (PGA) que se correlacionen con la calidad de vida, pues se sabe que la psoriasis puede afectar este aspecto con puntuaciones mayores que en el acné, la urticaria y similares a los de la dermatitis atópica <sup>(6)</sup>.

Se está a la expectativa de más estudios clínicos con una mayor casuística en pacientes pediátricos tratados con biológicos. Otro aspecto que debe analizarse es la proporción de pacientes que reciben tratamientos biológicos para otras patologías y desarrollan erupciones psoriasiformes o psoriasis. Hay casos pediátricos des-

critos que reciben tratamiento con adalimumab o infliximab por enfermedad intestinal inflamatoria y que desarrollan la enfermedad <sup>(15)</sup>.

En este capítulo, entonces, se tratará de mostrar la evidencia proveniente de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos sobre cuáles son los tratamientos sistémicos farmacológicos biológicos y los no biológicos más indicados en niños con psoriasis moderada a grave.

## 11.2 MARCO TEÓRICO

### 11.2.1 Factores desencadenantes

En los individuos con predisposición genética, el inicio o las exacerbaciones de la enfermedad suelen estar precedidos de un grupo de factores desencadenantes. De estos, se destacan los traumatismos (fenómeno de Koebner), las infecciones respiratorias altas por estreptococo, la infección por VIH, la hipocalcemia, el estrés psicológico y ciertos fármacos, como el litio, los betabloqueadores, los antimialáricos, el interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) y las altas dosis de corticosteroides <sup>(16)</sup>. Los factores ambientales, como el trauma físico, pueden causar la liberación de péptidos antimicrobianos como la catelicidina (LL-37) por el queratinocito. La LL-37 se une al ADN derivado de patógenos o auto-ADN liberado por las células estresadas y forman complejos que activan a los receptores tipo Toll 9 sobre las células dendríticas plasmocitoïdes. Esto promueve la liberación de IFN, que junto con el FNT- $\alpha$ , la interleucina 6 (IL-6) y la IL-1B activan las células dendríticas mieloides locales promoviendo así la inflamación mediada por células T <sup>(17)</sup>.

La psoriasis tiene un fuerte componente genético. Su incidencia es mayor entre los familiares de primer y segundo grado de consanguinidad de pacientes con psoriasis. Se han identificado 9 locus con una alta predisposición a la psoriasis, denominados *genes de susceptibilidad* (PSORS). El más importante es el PSORS1, ubicado en el brazo corto del cromosoma 6, que coincide con la región del sistema principal de histocompatibilidad (SPH). Entre ellos, el de más fuerte asociación parece ser el gen del antígeno HLA-C y fundamentalmente su alelo HLACw6. La frecuencia de este alelo entre los pacientes con psoriasis es del 60 % (en población general es del 15 %); se asocia igualmente con psoriasis de aparición temprana y *psoriasis guttata* y

en pacientes con psoriasis ungular, pustulosis palmar/plantar y artritis psoriásica con HLA-Cw6 negativo. Este alelo está comprometido en la respuesta inmune innata y adaptativa, mediante la interacción con las células NK y en la presentación de antígenos. Otros genes asociados con esta enfermedad son los que codifican las citocinas tales como el FNT- $\alpha$ , las IL-12, IL-23, IL4/IL-13 y CDKAL1<sup>(18, 19)</sup>.

En el cuadro inflamatorio de la psoriasis intervienen elementos de la respuesta inmune innata y de la respuesta adaptativa. En cuanto a los primeros, se encuentran las células dendríticas presentadoras de antígenos, los queratinocitos, los neutrófilos, los macrófagos y las células NK. En cuanto a los segundos, están los linfocitos T CD4+ y CD8+<sup>(20)</sup>.

La psoriasis es el prototipo de enfermedad inflamatoria caracterizada por la activación de las vías T<sub>h</sub>1, T<sub>h</sub>17 y T<sub>h</sub>22, cuyas citocinas se encuentran elevadas en la piel y el suero, las cuales son importantes para el reclutamiento de linfocitos T en la piel y las articulaciones. Además promueven la angiogénesis y la proliferación epidérmica, como el IFN- $\gamma$ , el FNT- $\alpha$ , la IL-7 y la IL-22<sup>(21)</sup>. Hay también un aumento en la expresión de los receptores tipo Toll 2 (TLR-2) en las células dendríticas inmaduras. Las células dendríticas de la epidermis y la dermis participan principalmente en las etapas iniciales y de exacerbación de la psoriasis. Producen citocinas tales como el FNT- $\alpha$  y la IL-23, que promueven el desarrollo de las subpoblaciones de células T, T<sub>h</sub>1 y T<sub>h</sub>17, que, a su vez, secretan mediadores que contribuyen a los cambios vasculares y epidérmicos presentes en la psoriasis.

En los pacientes con psoriasis, las células dendríticas mieloídes migran hacia los nódulos linfáticos y liberan citocinas tales como el FNT- $\alpha$ , la IL-23 y la IL-12, que activan las células T alógénicas. Una vez activada la célula T, entra a la circulación y va hacia la piel inflamada a través del contacto con las moléculas de adhesión (selectinas P y E) sobre las células endoteliales de los vasos sanguíneos. Las moléculas efectoras secretadas por la célula T activan los queratinocitos y liberan citocinas y quimiocinas que atraen y reclutan más células inflamatorias. El IFN- $\gamma$ , la IL-17 y la IL-22 secretadas por T<sub>h</sub>1, T<sub>h</sub>17 y T<sub>h</sub>22, respectivamente, contribuyen a la amplificación de la inflamación cutánea<sup>(22)</sup>. La LL-37 puede activar directamente las células dendríticas mieloídes a través de las vías RTL7 y RTL8, aumentando así la regulación del FNT- $\alpha$  y de la IL-6<sup>(23)</sup>.

## 11.2.2 Células NK

En las placas psoriásicas, se observan niveles elevados de interleucinas, como la IL-2 e IL-15, que regulan la actividad de las células NK: las células NK pueden activar o inhibir la respuesta inmune a través de sus receptores KIR. El alelo HLA-Cw6 es el ligando natural para el receptor inhibitorio KIR2DL1 y es posible que la interacción entre ambos conduzca a una función aberrante de las células linfoides, que contribuye a la immunopatogenia de la psoriasis<sup>(24)</sup>.

## 11.2.3 Neutrófilos

Estas células son importantes en las etapas tempranas de la psoriasis y están comprometidas en el reclutamiento y la activación de las células T y la proliferación y diferenciación de los queratinocitos. En psoriasis, se encuentran principalmente en la epidermis y son reclutados por la CXCL1, CXCL2, IL-8 e IL-18<sup>(25)</sup>.

## 11.2.4 Queratinocitos

Los estudios genéticos han mostrado que los pacientes con psoriasis tienen un defecto en la barrera cutánea asociado con la delección de los genes LCE3B y LCE3C; dichos genes codifican las proteínas del estrato córneo. Se cree que una reparación incompleta después de un mínimo trauma de piel, debido a la delección del gen LCE, contribuye al desarrollo de la inflamación crónica. Además, la lesión de la piel puede resultar en muerte celular, que libera péptidos antimicrobianos por el queratinocito (PAM), péptidos como la LL-37 y S100 y las defensinas  $\beta$ , que son mediadores importantes en la respuesta inmune innata implicada en la patogénesis de la psoriasis<sup>(26, 27)</sup>.

El papel de las diferentes citocinas en psoriasis podría describirse de la siguiente forma:

- FNT- $\alpha$ : regula la capacidad para que las células presentadoras de antígenos activen al linfocito T. Esto induce la expresión de proteína C-reactiva (respuesta de fase aguda) y la expresión de IL-6 y quimiocinas como la CCL20, que recluta las células dendríticas mieloídes y las células T<sub>h</sub>17. El FNT- $\alpha$  también promueve la infiltración de linfocitos y monocitos hacia la piel, a través de la ICAM-1. Facilita también la producción de IL-23 por la célula dendrítica y aumenta los efectos de la IL-17<sup>(28, 29)</sup>.

- IL-23: es liberada por las células dendríticas y los macrófagos y media la diferenciación terminal y activación de las células T<sub>h</sub>17; activa los queratinocitos y aumenta la expresión de FNT-α en los macrófagos <sup>(30)</sup>.
- IL-17: es crucial para establecer la relación entre la hiperplasia epidérmica y la inflamación cutánea. Actúa sobre el queratinocito permitiendo el reclutamiento de células dendríticas y células T sobre la piel inflamada. Actúa sinérgicamente con el FNT-α e induce las citocinas proinflamatorias por el queratinocito <sup>(31)</sup>.

Toda esta serie de eventos y comunicaciones entre células y citocinas lleva a la expresión clínica de la psoriasis. En niños, aparecerá frecuentemente como psoriasis en placas, que manifiesta unas placas más pequeñas y con escamas más finas, que comprometen el rostro, el tronco, las extremidades, las palmas, las plantas e incluso los genitales; también puede comprometer los pliegues. La segunda forma de presentación clínica en niños es la *psoriasis guttata*, asociada con infección por *Streptococcus* betahemolítico del grupo A.

### 11.2.5 Clínica

La forma clínica más frecuente en menores de 2 años es la psoriasis en el área del pañal, que afecta los pliegues inguinales y se puede extender al tronco y las extremidades. La psoriasis en placas generalizada es la más común y la piel del cuero cabelludo suele ser el sitio de inicio en el 40 %-60 % de los pacientes menores de 20 años. En frecuencia le sigue la *psoriasis guttata*, con recaídas después de infecciones, aunque se debe tener en cuenta que hay otras formas de presentación en niños, como la facial, la intertriginosa y la anogenital. El compromiso ungular es más frecuente en los niños que en las niñas, y se ha reportado en el 7 %-40 % de los pacientes menores de 18 años, siendo las depresiones puntiformes u hoyuelos las más frecuentes <sup>(32)</sup>, seguidas de las manchas en aceite, la onicólisis, la hiperqueratosis subungular, la onicodistrofia y las hemorragias en astilla <sup>(4)</sup>.

La psoriasis pustulosa es vista solamente en el 1 % al 5,4 % de los niños con psoriasis. Otras formas poco comunes son la palmoplantar, la psoriasis lineal y la psoriasis eritrodérmica. Esta última puede llegar a comprometer la vida del paciente por hipotermia grave, hipoalbuminemia e insuficiencia cardíaca <sup>(4)</sup>.

La psoriasis tiene un impacto negativo en la calidad de vida. Las intervenciones efectivas tendrán un efecto en este sentido mejorando, inicialmente, el prurito y los problemas de sueño. Igualmente, se ha demostrado que hay un mayor riesgo de desarrollar depresión, ansiedad y trastornos bipolares en niños con psoriasis comparados con el grupo control. Durante la adolescencia, el impacto de la enfermedad se da sobre la imagen corporal y la apariencia. Los niños que sufren de esta patología tienen un riesgo mayor al 47 % de tomar medicamentos psicotrópicos <sup>(5)</sup>. Todo esto debe considerarse junto con los familiares para el contexto del tratamiento <sup>(8)</sup>.

### 11.2.6 Comorbilidades

En cuanto a las comorbilidades, se ha hallado una relación similar con el comportamiento del adulto. Según estudios con una base de datos de 2549 pacientes, la tasa global de comorbilidades en pacientes psoriásicos menores de 20 años fue del 14,4 % frente al 7,2 % en individuos comparables sin psoriasis <sup>(33, 34)</sup>.

En pacientes menores de 18 años, se ha encontrado: hiperlipidemia, obesidad, hipertensión, diabetes *mellitus*, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. La obesidad es una comorbilidad que despierta mucho interés, en cuanto se ha demostrado que los niños que están en sobrepeso o en obesidad moderada o extrema tienen mayor riesgo de padecer psoriasis que los niños sin obesidad <sup>(4)</sup>. También se ha observado que, independientemente de la gravedad de la psoriasis, los pacientes pediátricos tienen unas probabilidades significativamente mayores que los controles de presentar sobrepeso u obesidad y, por tanto, un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con el exceso de adiposidad <sup>(35-37)</sup>. En ciertos estudios, el aumento del perímetro abdominal en niños psoriásicos alcanzó el 75 % versus el 29,6 % de niños sanos <sup>(36)</sup>. Se cree que la obesidad precede a la psoriasis en un 93 % de los casos y aparece, en promedio, a los 4,1 años, mientras que la psoriasis se presenta, en promedio, a los 8,7 años <sup>(38)</sup>. El aumento de la adiposidad contribuiría a la aparición de psoriasis por la liberación crónica de citocinas asociada con menor actividad física y diferentes estilos de vida. No obstante, hay que anotar que algunos estudios la reportan en niños con perfil lipídico alterado sin exceso de adiposidad <sup>(37)</sup>.

En un paciente pediátrico, la psoriasis debe enfocarse como una enfermedad sistémica, con un examen físico orientado a la búsqueda de obesidad, de aumento

del perímetro abdominal y de hipertensión. También debe solicitarse análisis bioquímico de la sangre para descartar componentes del síndrome metabólico y no

olvidar la evaluación del estado anímico del paciente buscando manifestaciones de depresión y ansiedad.

## 11.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO BIOLÓGICO MÁS INDICADO EN NIÑOS CON PSORIASIS MODERADA A GRAVE

**11.3.1 Pregunta 15.** ¿Cuál es el tratamiento farmacológico biológico más indicado en niños con psoriasis moderada a grave?

### 11.3.2 Recomendaciones

61



**Se sugiere el uso de etanercept como tratamiento biológico para el manejo de la psoriasis moderada a grave en niños entre los 6 y 17 años en quienes la terapia no biológica sistémica haya fallado o esté contraindicada.**

**Notas:**

- La dosis indicada es de 0,8 mg/kg (máximo 50 mg) semanales por vía subcutánea.
- Se debe evaluar la eficacia del tratamiento a las 12 semanas, y según la respuesta clínica, se decidirá un posible cambio de terapia.

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)*

62

**Se sugiere el uso de adalimumab como tratamiento biológico para el manejo de la psoriasis moderada a grave en niños entre los 4 y 17 años.**

**Notas:**

- La dosis indicada se calcula por peso: 15 kg a <30 kg dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg, cada 2 semanas. Para un peso ≥30 kg, la dosis inicial es de 40 mg, seguida de 40 mg, cada 2 semanas.
- Se debe evaluar la eficacia del tratamiento a las 16 semanas, y según la respuesta clínica, se decidirá un posible cambio de terapia.

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

63	<p><b>Se sugiere el uso de ustekinumab como tratamiento biológico para el manejo de la psoriasis moderada a grave en adolescentes entre los 12 y 17 años, condicionado a la aprobación de esta indicación en Colombia.</b></p> <p><b>Nota: la dosis indicada es de 0,75 mg/kg en pacientes con un peso menor de 60 kg; de 45 mg, en pacientes entre los 60 y los 100 kg; y de 90 mg, en mayores de 100 kg; por vía subcutánea, a las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)</i></p>
PBP ✓	<p><b>La terapia biológica debe indicarse en niños en quienes la terapia sistémica no biológica haya fallado o esté contraindicada. La elección debe hacerse de forma individual, a la luz de la gravedad y extensión de la enfermedad, el tiempo de acción del medicamento, las comorbilidades y preferencias del paciente, el perfil de eventos adversos de la terapia y la disponibilidad en el país. La formulación de un medicamento en población pediátrica debe seguir los lineamientos de la legislación vigente.</b></p>

### 11.3.3 Resumen de la evidencia

Los estudios incluidos muestran evidencia a favor del uso de etanercept en el tratamiento de los niños y adolescentes con psoriasis moderada a grave, con un rango de edad de 4 a 17 años, comparado con placebo. De igual forma, la evidencia avala el uso de ustekinumab en adolescentes (12 a 17 años) para esta indicación. La ocurrencia de eventos adversos con ambas tecnologías es baja y en ninguno de los dos estudios evaluados se reportaron secuelas a largo plazo; sin embargo, el tiempo de seguimiento fue corto para potenciales eventos adversos, como el cáncer. No se encontraron ensayos clínicos cabeza a cabeza que compararan las dos intervenciones entre sí. Tampoco se encontraron revisiones sistemáticas o ensayos clínicos que evaluaran la eficacia o seguridad de los otros biológicos de interés para el desarrollo de esta guía.

A continuación, se describen cada uno de los medicamentos usados en niños con psoriasis moderada a grave.

#### 11.3.3.1 ADALIMUMAB

En un ensayo clínico fase III<sup>(39)</sup>, en el que se evalúo la eficacia y seguridad de adalimumab en dosis de 0,4 mg y 0,8 mg comparado con metotrexato, realizado en pacientes pediátricos entre los 4 y 17 años con diagnóstico de psoriasis crónica en placas (NCT01251614), se encontró que el tratamiento con adalimumab 0,8 mg/kg en niños y adolescentes con psoriasis grave en placas proporcionó mejoras significativas en el PASI 75 y un aumento no significativo en la proporción de pacientes que lograron una PGA clara o mínima en comparación con los que recibieron metotrexato. No se identificaron nuevos riesgos de seguridad. Los criterios de inclusión para este estudio fueron: pacientes que fallaron al tratamiento tópico, PGA ≥ 4; superficie corporal total comprometida, > 20 %; PASI > 20 o > 10, si hay artritis psoriásica concomitante que no responde a antiinflamatorios no esteroideos, que tenga compromiso facial, genital, en manos o pies clínicamente relevante o que tengan CDLQI > 10. Se excluyeron los pacientes que habían recibido tratamiento con biológicos diferentes a etanercept, tratamiento con etanercept durante 4 semanas

antes de la visita de inicio, uso de metotrexato en el año anterior o en cualquier momento sin respuesta adecuada o no tolerado, contraindicación al metotrexato, diagnóstico de psoriasis eritrodérmica, generalizada o pustulosa localizada, psoriasis inducida o exacerbada por medicamentos, *psoriasis guttata*, infecciones que requieren tratamiento intravenoso 30 días antes de la visita de inicio o 14 días antes, si requirió tratamiento oral. Se aleatorizaron 114 pacientes, con una relación 1:1:1, para recibir metotrexato, adalimumab en 0,4 mg o adalimumab en 0,8 mg. En el momento en que se realizó este análisis interino, 69 pacientes (60,5 %) habían completado el estudio, 24 pacientes (21,1 %) se habían retirado y 21 pacientes (18,4 %) estaban en marcha. La suspensión del tratamiento se presentó en 13 pacientes que recibían adalimumab en 0,4 mg, 8 pacientes del grupo de adalimumab en 0,8 mg y 3 pacientes en el grupo de metotrexato. La causa más importante de suspensión fue la falta de eficacia. De los pacientes, 2 suspendieron por eventos adversos: uno en el grupo de adalimumab en 0,4 mg por un rebote de la psoriasis y otro en el grupo de adalimumab en 0,8 mg por urticaria. Los resultados evaluados fueron la proporción de sujetos que lograron una mejoría en el PASI 75 a las 16 semanas de tratamiento y una PGA de 0 a 1. Los resultados secundarios fueron proporción de pacientes que alcanzaron un PASI 90, PASI 100, cambio en el puntaje CDLQI y PedsQL.

El análisis del estudio encontró que el 57,9 % (22/38) de los pacientes que recibieron tratamiento con adalimumab en 0,8 mg alcanzó un PASI de 75 o mayor, a las 16 semanas de tratamiento, comparado con un 43,6 % (17/39) de los pacientes que recibieron adalimumab en 0,4 mg y un 32,4 % (12/37) de los pacientes que recibieron metotrexato ( $p = 0,027$ ). En cuanto al puntaje PGA de 0 a 1, el 60,5 % de los pacientes (23/38) que recibieron adalimumab en 0,8 mg lo alcanzó, comparado con el 41 % de los pacientes (16/39) en el grupo de adalimumab en 0,4 mg y el 40,5 % de los pacientes (15/37) en el grupo que recibió metotrexato ( $p = 0,083$ ). En cuanto al PASI 90, el 28,9% de los pacientes que recibieron adalimumab en 0,8 mg lo alcanzó, comparado con el 30,8 % y el 21,6% en el grupo de adalimumab en 0,4 mg y metotrexato, respectivamente. En cuanto al PASI 100, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos. Para el puntaje CDLQI, se encontró un cambio de  $-6,6 \pm 6,23$  en los pacientes que recibieron adalimumab en 0,8 mg,  $-4,9 \pm 6,16$  en el grupo que recibió adalimumab en 0,4 mg y  $-5 \pm 7,11$  en el grupo de metotrexato. En cuanto al puntaje PedsQL, se observó un cambio de  $-10,8 \pm 15,3$

en el grupo de adalimumab en 0,8 mg y de  $-9,5 \pm 12,25$  y  $-1,9 \pm 12,41$  para adalimumab en 0,4 mg y metotrexato, respectivamente.

Los pacientes que alcanzaron un PASI 75 y una PGA de 0 a 1 en la semana 16 de tratamiento fueron suspendidos por 36 semanas. Durante este período, se evaluó la pérdida de control de la enfermedad, que fue definida como un empeoramiento en el puntaje PGA al menos en dos grados. Se encontró que la proporción de sujetos fue menor en el grupo de tratamiento con adalimumab en 0,8 mg comparada con la del grupo de metotrexato. Estos pacientes fueron sometidos a un período de retratamiento, en el que fueron nuevamente aleatorizados en los tres grupos de tratamiento, con seguimiento durante 16 semanas. Se encontraron tasas de respuesta similares en el grupo de adalimumab en 0,8 mg (PASI 75 en el 78,9 % y PGA clara o mínima en el 52,6 %).

### 11.3.3.2 ETANERCEPT

En la revisión sistemática de Cochrane elaborada por Sanclemente y colaboradores <sup>(6)</sup> se realizó una búsqueda de la literatura y se encontró solamente 1 estudio que cumplía con los criterios de inclusión definidos. Este estudio evaluó la eficacia de etanercept en pacientes pediátricos y tuvo una fase inicial que fue aleatorizada, controlada con placebo, doble ciego, con un seguimiento hasta la semana 12 y, ulteriormente, una fase abierta con seguimiento hasta la semana 24. El estudio aleatorizó 211 pacientes, de 4 a 17 años, con psoriasis moderada a grave por PASI mayor o igual a 12 y PGA de 3 o más, con compromiso de más del 10 % de la superficie corporal y pobre respuesta al tratamiento tópico. El grupo de tratamiento recibió etanercept en 0,8 mg/kg subcutáneos cada semana y el grupo control recibió placebo. La fase abierta del estudio se realizó de la semana 13 a la semana 36. Después de esto, los pacientes que no habían alcanzado el 75 % de mejoría en el PASI fueron nuevamente aleatorizados para un período de retratamiento durante 12 semanas más. De estos pacientes, quienes presentaban empeoramiento del PASI fueron asignados a un estudio abierto para recibir tratamiento con etanercept. La calidad del estudio incluida fue alta, por establecer bajo riesgo de sesgos. En la semana 12, encontraron una mayor proporción de pacientes que alcanzaron el 75 % de mejoría en el PASI, en el grupo expuesto a etanercept, comparado con el grupo control (57 % versus 11 %; RR: 4,95; IC 95 %: 2,83 a 8,65). También para el PASI 50 y PASI 90 (76 % y 32 %, respectivamente, en niños, y 74 % y 25 %, respectivamente, en adolescentes). La calidad de vida

fue evaluada mediante el puntaje CDLQI, que se determinó en las semanas 2, 4 y 12. Se observó una mejoría en el grupo expuesto a etanercept comparado con el grupo control (porcentaje de mejoría en el grupo de tratamiento del 52,3 % (mediana del 66,7 %) versus del 17,5 % (mediana del 155 %) en el grupo control [ $p = 0,0001$ ], respectivamente). La proporción de eventos adversos no fue especificada en la publicación. Informan que se presentaron 10 eventos adversos serios (3 en el grupo placebo y 7 en el grupo de etanercept), sin secuelas luego de haberse resuelto. No hubo muertes, eventos de desmielinización, tumores malignos, tuberculosis o infecciones oportunistas.

#### 11.3.3.3 USTEKINUMAB

Un ensayo clínico, elaborado por Landells y colaboradores<sup>(44)</sup>, evaluó la eficacia del tratamiento con ustekinumab en adolescentes con diagnóstico de psoriasis moderada a grave. Se incluyeron pacientes entre los 12 y 17 años, con diagnóstico mínimo de 6 meses, candidatos a fototerapia o terapia sistémica o con pobre control de su enfermedad con tratamiento tópico, con PASI de 12 o más, PGA de 3 o más y compromiso del 10 % o más de superficie corporal. Se estableció una dosis estándar de ustekinumab de 0,75 mg/kg (teniendo en cuenta la dosis de un adulto y el peso corporal promedio) en pacientes con peso  $\leq 60$  kg; en los pacientes entre 60 kg y 100 kg, se estableció una dosis de 45 mg, y para los pacientes con peso  $> 100$  kg, una dosis de 90 mg. Adicionalmente, se definió una dosis media estándar de 0,375 mg/kg en pacientes con peso  $\leq 60$  kg, de 22,5 mg en pacientes con peso entre 60 kg y 100 kg, y de 45 mg en pacientes con peso mayor de 100 kg. Se aleatorizaron 36 pacientes para recibir ustekinumab en dosis estándar, 37 pacientes para recibir dosis media estándar y 37 pacientes en el grupo placebo. A la semana 12, la proporción de pacientes que logró la PGA de 0 a 1 fue mayor en los grupos que recibieron ustekinumab comparada con la del grupo placebo (ustekinumab en dosis estándar, 69,4 %; dosis media estándar, 67,6 %; y placebo, 5,4 % [ $p \leq 0,001$  para ambos grupos]). De igual forma, la proporción de pacientes que logró el PASI 75 en la semana 12 fue mayor en los grupos de ustekinumab con respecto al grupo placebo (ustekinumab en dosis estándar, 80,6 %; dosis media estándar, 78,4 %; y placebo, 10,8 % [ $p \leq 0,001$  para ambos grupos]); y en PASI 90 (ustekinumab dosis estándar, 61,1 %; dosis media estándar, 54,1 %; y placebo, 5,4 % [ $p \leq 0,001$  para ambos grupos]). Los autores reportaron que, en la semana 52, la proporción de pacientes que logró PGA 0/1, PASI 75 y PASI 90 fue numéricamente mayor en el grupo de ustekinumab dosis estándar que en el grupo

de dosis media estándar, aunque no se hizo una comparación formal ni se reportaron estos resultados. El puntaje CDLQI fue medido a la semana 52 y se encontró un puntaje de 0/1 en el 50 % de los pacientes que recibieron tratamiento con ustekinumab en la dosis media estándar y en el 58,6 % de los pacientes que recibieron la dosis estándar. En la semana 60, el 81,8 % de los pacientes que recibieron ustekinumab reportó eventos adversos. Los más frecuentes fueron las infecciones, especialmente rinofaringitis (34,5 %), faringitis (8,2 %) e infecciones del tracto respiratorio inferior (12,7 %). Hasta la semana 60, no se reportaron casos de malignidad, tuberculosis activa, infecciones oportunistas, reacciones anafilácticas o enfermedad del suero.

## 11.4 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO NO BIOLÓGICO MÁS INDICADO EN NIÑOS CON PSORIASIS MODERADA A GRAVE

**11.4.1 Pregunta 16.** ¿Cuál es el tratamiento farmacológico no biológico más indicado en niños con psoriasis moderada a grave?

### 11.4.2 Recomendaciones

64

**Se sugiere el uso de metotrexato como tratamiento sistémico en pacientes pediátricos con psoriasis.**

**Notas:**

- La dosis indicada es de 10-15 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (o de 0,3 a 0,7 mg/kg) a la semana, acompañada de la administración de 5 mg de ácido fólico 24 horas después de la administración del metotrexato.
- Por el riesgo de hepatotoxicidad y mielosupresión, está indicada la toma de paraclínicos antes y durante el tratamiento. Si llegaran a presentarse efectos adversos, se debe disminuir la dosis o descontinuar el tratamiento.
- Se debe evaluar la respuesta al tratamiento entre las semanas 16 y 24. Si no se ha alcanzado un PASI adecuado, se debe considerar el inicio de otra terapia sistémica.

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

65

**Se sugiere el uso de ciclosporina en pacientes pediátricos con psoriasis y una o más de las siguientes condiciones:**

- En caso de falla terapéutica o contraindicación de metotrexato.
- En caso de exacerbación de la enfermedad u otras condiciones que requieran un control rápido de esta.
- En psoriasis pustulosa.

**Notas:**

- La dosis indicada es de 2,5 a 5 mg/kg/día.
- Se debe evaluar la hepatotoxicidad y la nefrotoxicidad durante el tratamiento.
- El tiempo de tratamiento sistémico con ciclosporina no debe exceder el año, debido al riesgo de nefrotoxicidad y de carcinoma escamocelular.

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

66

**Se sugiere el uso muy excepcional de acitretín como tercera línea de tratamiento en psoriasis pediátrica, cuando la terapia con metotrexato y ciclosporina ha fallado o esté contraindicada, o en psoriasis pustulosa.**

**Notas:**

- La dosis indicada es de 0,5 a 1 mg/kg/día.
- Se deben realizar controles estrictos con paraclínicos durante el tratamiento.

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)*

### 11.4.3 Resumen de la evidencia

#### 11.4.3.1 GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Se encontró una guía de práctica clínica<sup>(12)</sup> que reportó la ausencia de evidencia directa que evaluarla la eficacia de los tratamientos no biológicos en población menor de 18 años.

Para la generación de recomendaciones, el grupo desarrollador decidió usar evidencia indirecta para la población pediátrica<sup>(12)</sup>. Las recomendaciones sobre los medicamentos no biológicos fueron generadas de forma global y comprenden:

- Uso de los medicamentos sistémicos en la población con cualquier tipo de psoriasis si no puede ser controlada con tratamiento tópico y la enfermedad está causando un impacto significativo en el bienestar físico, psicológico o social, y una de las siguientes:
  - Psoriasis mayor al 10 % de la superficie corporal o PASI mayor de 10.
  - La localización de la psoriasis compromete de manera significativa el desempeño del paciente o produce un gran estrés.
  - Fallo al tratamiento o contraindicación de uso de fototerapia.
- Administrar metotrexato como tratamiento de primera elección, excepto en:
  - Pacientes que requieren un rápido control a corto plazo.
  - Pacientes que tienen pustulosis palmoplantar.
  - Pacientes en alto riesgo de sufrir alteraciones hepáticas.
- Uso de ciclosporina como primera elección en los casos donde el metotrexato esté contraindicado.
- Uso de ciclosporina o metotrexato en caso de fallo

terapéutico, de acuerdo con el medicamento que fue administrado primero.

- En casos muy específicos, uso de acitretín en niños y adolescentes, de acuerdo con las siguientes circunstancias:
  - Fallo terapéutico o no pertinencia del uso de ciclosporina o metotrexato.
  - Pacientes con psoriasis pustulosa.
- Para mantener la remisión se debe usar la menor dosis posible de metotrexato o ciclosporina.

#### 11.4.3.2 REVISIONES SISTEMÁTICAS

Como resultado de la búsqueda, no se encontraron revisiones sistemáticas de estudios analíticos que evaluaran de manera directa la administración de medicamentos no biológicos de uso sistémico en el tratamiento de la psoriasis en población pediátrica.

Se revisaron los estudios incluidos en las revisiones sistemáticas con el puntaje AMSTAR más alto que incluyeran de manera detallada información sobre los participantes. Se encontró que, independientemente o no de la inclusión de la edad como criterio de exclusión, ningún ensayo clínico reclutó pacientes menores de 18 años en sus estudios.

Además de lo anterior, se encontró una revisión sistemática<sup>(40)</sup> (AMSTAR 4/11) descriptiva de artículos que reportaron estudios en población menor de 18 años con psoriasis pustulosa que incluyeran información detallada de al menos una medicación de uso sistémico, la respuesta clínica y los desenlaces relacionados con el tratamiento.

La revisión incluyó 12 publicaciones con nivel 4 de evidencia, de acuerdo con la clasificación Oxford, de las que se obtuvieron 22 pacientes con psoriasis pustulosa

generalizada. De estos 22 pacientes, 8 fueron evaluados para la respuesta al acitretín, 8 para la respuesta a la ciclosporina, 7 pacientes para la respuesta al metotrexato y 3 pacientes para la respuesta a infliximab. En 3 pacientes se evaluó la respuesta a múltiples tratamientos (1 paciente para acitretín, ciclosporina e infliximab y 2 pacientes para metotrexato y acitretín).

En cuanto a la respuesta clínica, la respuesta en menos de 3 meses fue: 7/8 pacientes que recibieron acitretín, 6/7 pacientes que recibieron metotrexato, 7/8 pacientes que recibieron ciclosporina y 2/3 pacientes que recibieron infliximab. En cuanto al control total o parcial, la distribución fue la siguiente: acitretín: 7/8; metotrexato: 4/7; ciclosporina: 5/8; e infliximab: 1/3.

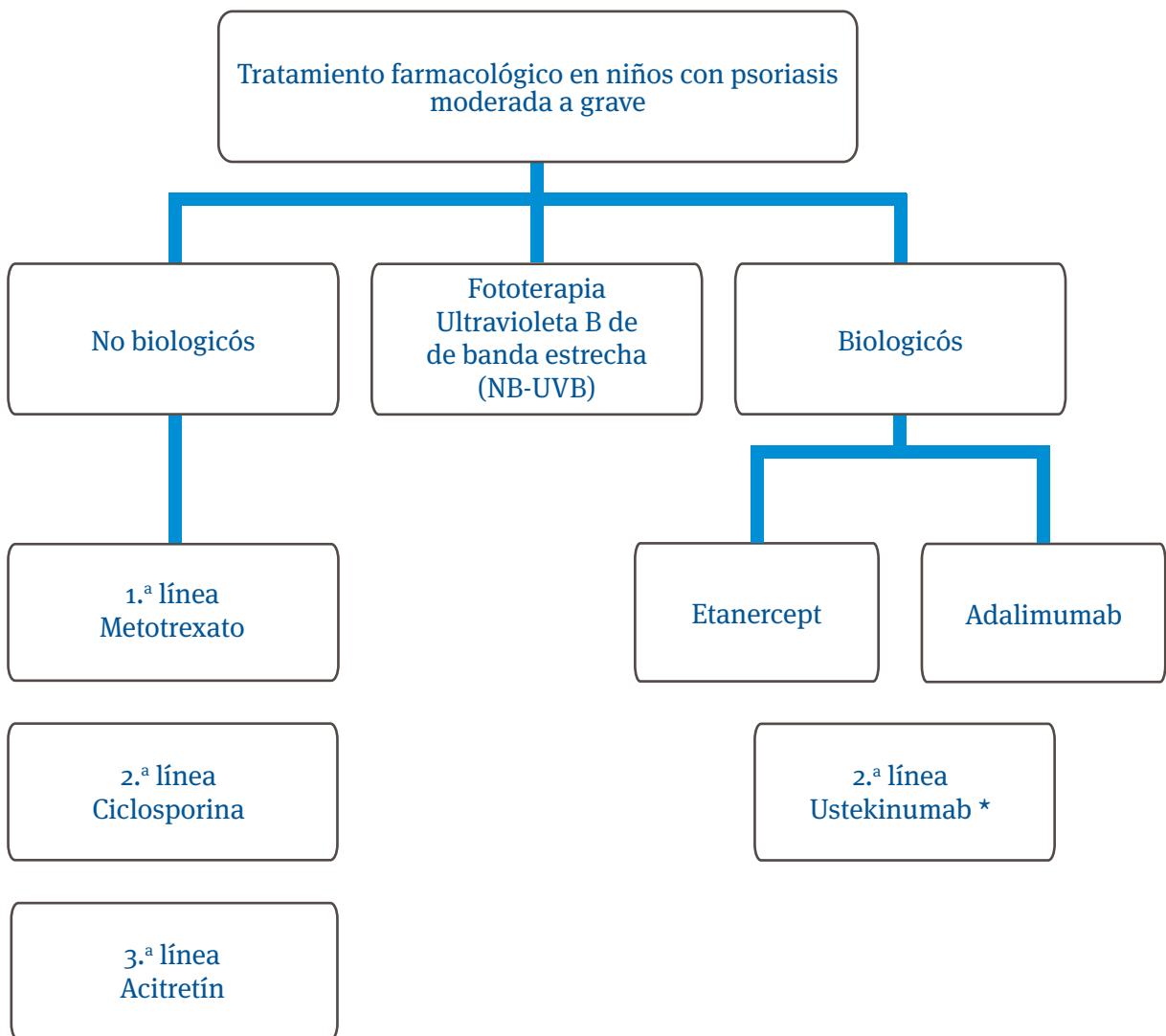
La calidad de la evidencia fue muy baja. No se construyeron tablas GRADE, debido a las características de la revisión.

## 11.5 De la evidencia a las recomendaciones

Dominio	Juicio	Consideraciones
El problema es prioridad	<p>1. No 2. Probablemente no 3. Probablemente sí <b>4. Sí</b></p>	El alto impacto de la enfermedad en este grupo poblacional hace que la psoriasis se considere de alta importancia pese a su baja frecuencia.
Magnitud de los efectos deseables	<p>1. Trivial 2. Pequeña <b>3. Moderada</b> 4. Grande</p>	<p>Las medidas de asociación de las comparaciones entre terapia biológica y placebo oscilan entre 4,1 y 26,97, aunque con gran imprecisión. Para terapia no biológica, el efecto osciló entre 1,25 y 2,7.</p>
Magnitud de los efectos indeseables	<p>1. Grande 2. Moderada 3. Pequeña <b>4. Trivial</b></p>	No se encontraron diferencias en las comparaciones contra placebo para desenlaces indeseables.
Balance de los efectos	<p>1. Favorece el comparador 2. Probablemente favorece el comparador 3. No favorece ninguna <b>4. Probablemente favorece la intervención</b> 5. Favorece la intervención</p>	<p>Existe un balance favorable entre los efectos deseables e indeseables para la terapia biológica, pero se debe obrar con precaución ante la ausencia de desenlaces relevantes de seguridad (por ejemplo, cáncer) a largo plazo. La dirección de las recomendaciones se basó en el balance de los beneficios y los daños.</p>
Calidad global de la evidencia	<p>1. Muy baja <b>2. Baja</b> 3. Moderada 4. Alta</p>	La calidad de la evidencia es moderada para terapia biológica y oscila entre muy baja y moderada para terapia no biológica. Cada recomendación refleja la calidad subyacente.

Dominio	Juicio	Consideraciones																																	
Variación en la preferencia de los pacientes	<p><b>1. Importante</b></p> <p>2. Probablemente importante</p> <p>3. Probablemente no importante</p> <p>4. No importante</p> <p><b>1. Costos altos</b></p> <p><b>2. Costos moderados</b></p> <p>3. Impacto no importante</p> <p>4. Ahorros moderados</p> <p>5. Grandes ahorros</p> <p>Uso de recursos</p>	<p>Los pacientes expresaron preferencia por el tratamiento personalizado que maximice el control de la enfermedad, pero que conlleve la menor cantidad de efectos adversos graves. La elección dependerá de las circunstancias individuales.</p> <p>Resultados de la encuesta a expertos (puntaje promedio y desviación estándar):</p> <table> <tbody> <tr><td>Adalimumab</td><td>3,83</td><td>0,79</td></tr> <tr><td>Etanercept</td><td>3,89</td><td>0,88</td></tr> <tr><td>Infliximab</td><td>1,47</td><td>0,80</td></tr> <tr><td>Ixekizumab</td><td>1,27</td><td>0,80</td></tr> <tr><td>Secukinumab</td><td>1,31</td><td>0,87</td></tr> <tr><td>Ustekinumab</td><td>1,63</td><td>1,09</td></tr> <tr><td>Acitretin</td><td>2,13</td><td>1,02</td></tr> <tr><td>Ciclosporina</td><td>3,50</td><td>0,79</td></tr> <tr><td>Fototerapia UVA</td><td>2,28</td><td>1,32</td></tr> <tr><td>Fototerapia UVB</td><td>4,42</td><td>0,69</td></tr> <tr><td>Metotrexato</td><td>4,05</td><td>0,71</td></tr> </tbody> </table>	Adalimumab	3,83	0,79	Etanercept	3,89	0,88	Infliximab	1,47	0,80	Ixekizumab	1,27	0,80	Secukinumab	1,31	0,87	Ustekinumab	1,63	1,09	Acitretin	2,13	1,02	Ciclosporina	3,50	0,79	Fototerapia UVA	2,28	1,32	Fototerapia UVB	4,42	0,69	Metotrexato	4,05	0,71
Adalimumab	3,83	0,79																																	
Etanercept	3,89	0,88																																	
Infliximab	1,47	0,80																																	
Ixekizumab	1,27	0,80																																	
Secukinumab	1,31	0,87																																	
Ustekinumab	1,63	1,09																																	
Acitretin	2,13	1,02																																	
Ciclosporina	3,50	0,79																																	
Fototerapia UVA	2,28	1,32																																	
Fototerapia UVB	4,42	0,69																																	
Metotrexato	4,05	0,71																																	
Facilidad de la implementación	<p><b>1. No</b></p> <p>2. Probablemente no</p> <p>3. Indeterminado</p> <p><b>4. Probablemente sí</b></p> <p>5. Sí</p>	<p>Resultados de la encuesta a expertos (puntaje promedio y desviación estándar):</p> <table> <tbody> <tr><td>Adalimumab</td><td>4,30</td><td>0,86</td></tr> <tr><td>Etanercept</td><td>4,25</td><td>0,72</td></tr> <tr><td>Infliximab</td><td>3,42</td><td>1,39</td></tr> <tr><td>Ixekizumab</td><td>2,56</td><td>1,34</td></tr> <tr><td>Secukinumab</td><td>3,84</td><td>0,96</td></tr> <tr><td>Ustekinumab</td><td>4,21</td><td>0,85</td></tr> <tr><td>Acitretin</td><td>3,16</td><td>1,07</td></tr> <tr><td>Ciclosporina</td><td>4,42</td><td>0,77</td></tr> <tr><td>Fototerapia UVA</td><td>3,58</td><td>1,12</td></tr> <tr><td>Fototerapia UVB</td><td>4,05</td><td>1,08</td></tr> <tr><td>Metotrexato</td><td>4,83</td><td>0,38</td></tr> </tbody> </table>	Adalimumab	4,30	0,86	Etanercept	4,25	0,72	Infliximab	3,42	1,39	Ixekizumab	2,56	1,34	Secukinumab	3,84	0,96	Ustekinumab	4,21	0,85	Acitretin	3,16	1,07	Ciclosporina	4,42	0,77	Fototerapia UVA	3,58	1,12	Fototerapia UVB	4,05	1,08	Metotrexato	4,83	0,38
Adalimumab	4,30	0,86																																	
Etanercept	4,25	0,72																																	
Infliximab	3,42	1,39																																	
Ixekizumab	2,56	1,34																																	
Secukinumab	3,84	0,96																																	
Ustekinumab	4,21	0,85																																	
Acitretin	3,16	1,07																																	
Ciclosporina	4,42	0,77																																	
Fototerapia UVA	3,58	1,12																																	
Fototerapia UVB	4,05	1,08																																	
Metotrexato	4,83	0,38																																	

## 11.6 ALGORITMO DE MANEJO



\* Condicionado a la aprobación de esta indicación en Colombia.

## REFERENCIAS

1. Arbuckle HA, Hartley AH. Psoriasis. *Pediatr Rev.* 1998;19(3):106-7.
2. Fond L, Michel JL, Gentil-Perret A, Eve B, Montélimard N, Perrot JL, et al. [Psoriasis in childhood]. *Arch Pediatr.* 1999;6(6):669-74.
3. Farber EM, Nall L. Childhood psoriasis. *Cutis.* 1999;64(5):309-14.
4. Fotiadou C, Lazaridou E, Ioannides D. Management of psoriasis in adolescence. *Adolesc Health Med Ther.* 2014;5:25-34. doi: 10.2147/AHMT.S36672.
5. Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, Rice KC, Trivedi M, Iles J, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):280-7.e1-3. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.056.
6. Sanclemente G, Murphy R, Contreras J, García H, Bonfill Cosp X. Anti-TNF agents for paediatric psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD010017. doi: 10.1002/14651858.CD010017.pub2.
7. Klufas DM, Wald JM, Strober BE. Treatment of Moderate to Severe Pediatric Psoriasis: A Retrospective Case Series. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(2):142-9. doi: 10.1111/pde.12782.
8. Gelmetti C. Therapeutic moisturizers as adjuvant therapy for psoriasis patients. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10 Suppl 1:7-12. doi: 10.2165/0128071-200910001-00002.
9. Meléndez E, Tavera M. Psoriasis en la población pediátrica. En: Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica; Grupo Colombiano de Psoriasis y Artritis Psoriásica. Guías basadas en la evidencia para el manejo de la psoriasis en Colombia. González Ardila C, Londoño García A, Castro Gómez L (editores). Bogotá: AsoColDerma; 2012. p. 253-70.
10. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biological interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):987-1019. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09505.x.
11. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Extension of indication variation assessment report. Humira (adalimumab). Procedure No.EMEA/H/C/000481/II/0134. [Internet]. 2014. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000481/WC500175230.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000481/WC500175230.pdf).
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psoriasis: assessment and management (CG153) [Internet]. Nice. 2012. 66 p. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-35109629621701>.
13. AbuHilal M, Ho N. Successful treatment of severe psoriasis in an adolescent with ustekinumab. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(3):377-80. doi: 10.1111/pde.12545.
14. Landells I, Marano C, Hsu MC, Li S, Zhu Y, Eisenichenfield LF, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(4):594-603. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.002.
15. Anderson KR, Killpack L, Tung J, Davis D, Hand J, Tollefson M. Psoriasis and psoriasisform eruptions in pediatric patients with inflammatory bowel disease being treated with Anti-TNF-alpha agents. 41st Annual Meeting of the Society for Pediatric Dermatology July 9 - 12, 2015 • Boston, Massachusetts. *Pediatr Dermatol* [Internet]. 2015;32(5):742-76. doi: 10.1111/pde.12702.
16. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):606-15.
17. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun.* 2014;5:5621. doi: 10.1038/ncomms6621.
18. Mallon E, Newson R, Bunker CB. HLA-Cw6 and the genetic predisposition to psoriasis: a meta-analysis of published serologic studies. *J Invest Dermatol.* 1999;113(4):693-5.
19. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NV, Jenisch S, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet.* 2006;78(5):827-51.
20. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496-509. doi: 10.1056/NEJMra0804595.
21. Londoño Á, González C, Castro L, Puig L. Psoriasis y su relación con el síndrome metabólico. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2013;20(4):228-36. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0121812313701373>.
22. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol.* 2016;38(1):11-27. doi: 10.1007/s00281-015-0539-8.
23. van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, Kant M, Boon

- L, Laman JD, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol.* 2009;182(9):5836-45. doi: 10.4049/jimmunol.0802999.
24. Martin MP, Nelson G, Lee JH, Pellett F, Gao X, Wade J, et al. Cutting edge: susceptibility to psoriatic arthritis: influence of activating killer Ig-like receptor genes in the absence of specific HLA-C alleles. *J Immunol.* 2002;169(6):2818-22.
  25. Knight JS, Carmona-Rivera C, Kaplan MJ. Proteins derived from neutrophil extracellular traps may serve as self-antigens and mediate organ damage in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2012;3:380. doi: 10.3389/fimmu.2012.00380.
  26. de Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL, Robarge J, Liao W, Dannhauser EN, et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet.* 2009;41(2):211-5. doi: 10.1038/ng.313.
  27. Bergboer JGM, Zeeuwen PLJM, Schalkwijk J. Genetics of psoriasis: evidence for epistatic interaction between skin barrier abnormalities and immune deviation. *J Invest Dermatol.* 2012;132(10):2320-31. doi: 10.1038/jid.2012.167.
  28. Summers deLuca L, Gommerman JL. Fine-tuning of dendritic cell biology by the TNF superfamily. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(5):339-51. doi: 10.1038/nri3193.
  29. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med.* 2007;204(13):3183-94.
  30. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet.* 2009;41(2):199-204. doi: 10.1038/ng.311.
  31. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Nogales KE, Tian S, Cardinale I, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF-alpha in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2011;131(3):677-87. doi: 10.1038/jid.2010.340.
  32. Sukhatme SV, Gottlieb AB. Pediatric psoriasis: updates in biologic therapies. *Dermatol Ther.* 2009;22(1):34-9. doi: 10.1111/j.1529-8019.2008.01224.x.
  33. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schafer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.* 2010;162(3):633-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x.
  34. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(2):147-51. doi: 10.2340/00015555-0770.
  35. Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, Choon SE, Cordoro KM, Girolomoni G, et al. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(2):166-76.
  36. Torres T, Machado S, Mendonça D, Selores M. Cardiovascular comorbidities in childhood psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2014;24(2):229-35. doi: 10.1684/ejd.2014.2291.
  37. Koebnick C, Black MH, Smith N, Der-Sarkissian JK, Porter AH, Jacobsen SJ, et al. The association of psoriasis and elevated blood lipids in overweight and obese children. *J Pediatr.* 2011;159(4):577-83. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.03.006.
  38. Silverberg NB. Update on pediatric psoriasis. *Cutis.* 2015;95(3):147-52.
  39. Papp K, Thaçi D, Marcoux D, Weibel L, Philipp S, Ghislain PD, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10089):40-9. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31189-3.
  40. Posso-De Los Rios CJ, Pope E, Lara-Corrales I. A systematic review of systemic medications for pustular psoriasis in pediatrics. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(4):430-9. doi: 10.1111/pde.12351.
  41. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):513-26. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08732.x.
  42. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558-66.
  43. Ho SG, Yeung CK, Chan HH. Methotrexate versus traditional Chinese medicine in psoriasis: a randomized, placebo-controlled trial to determine efficacy, safety and quality of life. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(7):717-22. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03693.x.

## 12 Artritis psoriásica

### 12.1 INTRODUCCIÓN

La artropatía inflamatoria en un paciente con antecedente de psoriasis era considerada, hasta el inicio de la década de los 60, como una coincidencia clínica de dos enfermedades distintas: artritis reumatoide y psoriasis<sup>(1)</sup>. Con los trabajos de Wright, en 1959<sup>(2)</sup>, y de Baker, en 1963<sup>(3)</sup>, pioneros en su época, se establecen las bases para comenzar a hablar de una entidad nueva: la *artritis psoriásica* (AP). En 1964, el Colegio Americano de Reumatología (en ese entonces llamado *Asociación Americana de Reumatismo*) considera a la AP como una entidad clínica distinta y la incluye en la clasificación de enfermedades reumáticas<sup>(4)</sup>.

La AP es una artropatía inflamatoria crónica de las articulaciones periféricas, la columna y la entesis, asociada con la presencia de psoriasis y caracterizada por unos subtipos fenotípicamente distintos y un curso clínico variable<sup>(5)</sup>. Hace parte del grupo de las espondiloartritis (EAS), junto con la espondilitis anquilosante, la artritis reactiva, la artritis relacionada con enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa) y la espondiloartritis indiferenciada<sup>(6)</sup>. La prevalencia de AP varía entre el 0,04 % y el 0,2 % de la población general y entre el 6 % y el 39 % de los pacientes con psoriasis<sup>(7)</sup>. Actualmente, se emplean los criterios de clasificación de CASPAR para fines de investigación<sup>(8)</sup> y muchos clínicos se apoyan en estos criterios para fines diagnósticos en la práctica clínica diaria.

El diagnóstico y la clasificación de artritis en el contexto de un paciente con psoriasis deben ser realizados por un médico reumatólogo, de tal manera que se integren las estrategias y metas a lograr en las diferentes formas de manifestaciones articulares, optimizando el uso de las estrategias de manejo con medicamentos sistémicos y máxime con el uso exitoso de los biológicos para el control de todo el proceso inflamatorio que presentan los pacientes con psoriasis.

El uso racional de los medicamentos sistémicos en la AP está dirigido no solamente al manejo sintomático, sino también a evitar la probable destrucción articular

de la que se consideraba en algún momento como una entidad “benigna”, con los costos que implican los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ )<sup>(9)</sup>. Las estrategias de manejo planteadas están encaminadas a lograr el control de la artritis periférica, la artritis con compromiso del esqueleto axial, la entesitis y la dactilitis, a la par de lograr un adecuado control del compromiso cutáneo y ungular<sup>(10)</sup>. Según el grado de compromiso articular, los medicamentos utilizados en el manejo de la AP pueden ser introducidos o modificados de tal manera que su uso sea “independiente” del compromiso cutáneo, lo que plantea un reto para el dúo reumatología-dermatología, que exige un grado de trabajo articulado para beneficio del paciente, a partir de diferentes guías o recomendaciones nacionales e internacionales<sup>(11-13)</sup>.

### 12.2 MARCO TEÓRICO

La AP es una artritis inflamatoria, usualmente seronegativa, asociada con la psoriasis. Esta emergió como una entidad clínica separada de la artritis reumatoide, después del descubrimiento del factor reumatoideo, en 1948, y de las observaciones del profesor Verna Wright en Leeds, Reino Unido, en 1959<sup>(2, 14)</sup>.

#### 12.2.1 Incidencia y prevalencia

La prevalencia de psoriasis en la población general es del 2 % al 3 %. Esta se incrementa hasta un 7 % en pacientes con cualquier variedad de artritis. La prevalencia de las artritis inflamatorias en la población general es del 2 % al 3 %; sin embargo, en los pacientes con psoriasis, la prevalencia de la artritis se incrementa de un 6 % a un 42 %<sup>(15)</sup>.

La prevalencia exacta de la AP es desconocida y, de hecho, estimarla ha sido difícil, en parte debido a la falta de criterios clasificatorios y de diagnóstico ampliamente aceptados. Las tasas estimadas de prevalencia varían del 0,04 % en las islas Faroe al 0,1 % en un estudio de la clínica Mayo<sup>(15)</sup>. La incidencia reportada de AP ha variado de 3,4 a 8 por cada 100 000 personas/año<sup>(16)</sup>. En Latinoamérica hay pocos datos

respecto a la frecuencia de la enfermedad. El estudio de Soriano y colaboradores documentó una tasa de incidencia de AP de 6,26 (IC 95 %: 4,2 a 8,3 casos por 100 000 personas/año) y una prevalencia de 74 (IC 95 %: 57 a 94) casos por 100 000 individuos<sup>(17)</sup>.

### 12.2.2 Curso clínico

La AP forma parte del grupo de las espondiloartritis, y estas son incluidas en una misma categoría puesto que son enfermedades que comparten ciertas características etiopatogénicas y clínicas. Estas características incluyen la ausencia del factor reumatoideo, el compromiso axial predominante, la oligoartritis asimétrica, la dactilitis, la afectación de las entesis, el compromiso de la piel y sus anexos, la uveítis, entre otras.

En la mayor parte de los pacientes, la AP se manifiesta con compromiso cutáneo (psoriasis) antes del inicio de la artritis; sin embargo, del 20 % al 30 % de los pacientes puede debutar con artritis antes de que aparezcan los síntomas articulares<sup>(18)</sup>.

### 12.2.3 Artritis periférica

Wright<sup>(2)</sup> identificó cinco patrones clínicos entre los pacientes con AP: artritis predominante de articulaciones interfalangicas distales, artritis asimétrica oligoarticular, poliartritis similar a la artritis reumatoide, espondilitis y artritis mutilante. La frecuencia de la distribución de estos patrones es variable, en parte por la discrepancia en las definiciones de cada uno y porque los patrones tienden a cambiar en el curso de la enfermedad.

La artritis periférica es, por lo general, de distribución asimétrica, puede afectar grandes y pequeñas articulaciones de las manos y de los pies. La distribución del compromiso articular tiende a ocurrir en un patrón en rayo; es decir, es más frecuente la afectación de todas las articulaciones de una misma falange, más que el compromiso simétrico articular, como ocurre en la artritis reumatoide.

La poliartritis simétrica es indistinguible del patrón articular observado en la artritis reumatoide. Se diferencia por la ausencia del factor reumatoideo, el compromiso de las articulaciones interfalangicas distales, la asociación con psoriasis, el compromiso del esqueleto axial y las características radiológicas.

La artritis mutilante ocurre entre el 2 % y el 5 % de los casos y se asocia con un largo tiempo de evolución de la enfermedad<sup>(19)</sup>.

La artritis con compromiso de las articulaciones interfalangicas distales ocurre entre el 6 % y el 8 % de los casos, es característica de la enfermedad y se asocia hasta en un 87 % con compromiso ungular<sup>(19)</sup>.

Aunque inicialmente fue descrita como una entidad menos grave que la artritis reumatoide, en las últimas dos décadas se demostró que la AP es más agresiva de lo que se creía. Cerca del 20 % de los pacientes desarrolla una forma de artritis destructiva e incapacitante; de hecho, a los 10 años, aproximadamente el 55 % de los pacientes presenta daño articular irreversible en cinco o más articulaciones<sup>(15, 19)</sup>. Un estudio reciente de AP temprana evidenció que, en los dos años de inicio de los síntomas, el 47 % de los pacientes tenía al menos una erosión. Estos datos se correlacionan con observaciones previas, en las que el 67 % de los pacientes evaluados en la consulta de reumatología tiene enfermedad erosiva<sup>(20)</sup>.

### 12.2.4 Compromiso axial

El compromiso axial se puede presentar solo o asociado con la artritis periférica. La espondiloartritis ocurre como única manifestación de la AP, en un 2 %-4 % de los pacientes, y como manifestación concomitante con la artritis periférica, hasta en un 40 % de los casos. La sacroilitis, por lo general, es asimétrica.

### 12.2.5 Psoriasis

El compromiso cutáneo antecede a la artritis en el 68 % de los pacientes. Puede comprometer diferentes áreas corporales; sin embargo, las que se asocian con mayor frecuencia con el desarrollo de la AP son el compromiso del cuero cabelludo y de la región interglútea. Las lesiones ungulares, incluidas las lesiones punteadas, la onicodistrofia y la onicólisis, se asocian en el 87 % de los casos con artritis de las articulaciones interfalangicas distales y, de hecho, aparecen solo en el 41 % de los pacientes con psoriasis sin compromiso articular.

### 12.2.6 Entesitis

La entesitis (inflamación del tendón, ligamento, cápsula articular o de los sitios de inserción de la fascia al hueso) es una de las características más frecuentes

de la AP. Las entesitis más frecuentes en pacientes con AP son la fascitis plantar, la epicondilitis y la tendinitis de Aquiles. Diferentes estudios con resonancia magnética nuclear de las entesitis de las rodillas han documentado un importante edema de la médula ósea adyacente a los sitios de inserción de la entesitis. Esta observación podría sugerir osteítis subyacente.

### 12.2.7 Dactilitis

La dactilitis ocurre entre el 16 % y el 46 % de los pacientes con AP. De acuerdo con algunos investigadores, se produce por el edema de las vainas tendinosas de los flexores. La dactilitis aguda es un indicador importante de mal pronóstico de la gravedad de la enfermedad, ya que los dedos con dactilitis tienen una mayor progresión a daño articular<sup>(21)</sup>. La dactilitis recurrente, por lo general del mismo dedo, puede ser la única manifestación clínica de la AP<sup>(22)</sup>.

### 12.2.8 Factor reumatoideo

A pesar de que la AP se considera como una artritis seronegativa, aproximadamente el 5 % de los pacientes puede tener factor reumatoideo positivo. Su positividad no está relacionada con la variedad de compromiso articular.

### 12.2.9 Diagnóstico y clasificación

El diagnóstico de pacientes con AP ha sido un factor limitante de la investigación en esta área. La mayor parte de los estudios publicados utilizaron los criterios sugeridos por Moll y Wright<sup>(2)</sup>. Estos criterios eran fáciles de utilizar e incluían tres condiciones: la presencia de psoriasis y de artritis inflamatoria y la ausencia del factor reumatoideo. La mayor limitación de estos criterios es que en el diagnóstico no tuvieron en cuenta ninguna de las otras características frecuentes de la AP, como la dactilitis y la entesitis, lo que permitió incluir pacientes con artritis reumatoide seronegativa con psoriasis concomitante, haciéndolos poco específicos.

Durante las dos décadas siguientes se diseñaron diversos criterios, que fueron modificaciones de los criterios de Moll y Wright; sin embargo, ninguno de ellos fue validado.

Los criterios de clasificación de CASPAR<sup>(8)</sup> fueron publicados en el año 2006. Los datos fueron recolectados por reumatólogos expertos en esta enfermedad, de 32

hospitales en todo el mundo. En promedio, cada institución recolectó 20 casos y 20 controles. Los controles fueron pacientes con otras artritis inflamatorias, donde al menos la mitad de los controles tenía el diagnóstico de artritis reumatoide. En total, se reclutaron en forma prospectiva 588 pacientes con AP y 536 controles, en quienes se midieron cerca de 100 variables clínicas, radiológicas y de laboratorio. Por medio de un análisis de regresión logística y de la construcción de un árbol de clasificación y regresión (CART), se seleccionaron las variables que mejor predecían el diagnóstico de AP. El rendimiento de los criterios se comparó con otros criterios existentes.

Los nuevos criterios de CASPAR incluyen características clínicas, dermatológicas y radiológicas. Una de las ventajas que presenta es que, a diferencia de los criterios existentes, con estos últimos es posible hacer el diagnóstico de AP incluso con un factor reumatoideo positivo, gracias a que se incluyen otras características típicas de la enfermedad, y el compromiso dermatológico aporta más a estos criterios que a los previos (**Tabla 1**).

La mayor limitación de los criterios de CASPAR consiste en su aplicación en pacientes al inicio de la enfermedad, ya que el promedio de duración de la enfermedad en los pacientes incluidos en este estudio fue de 12,5 años. Aunque hay algunos estudios que han evaluado el rendimiento en poblaciones con AP temprana con resultados variables, la mayor debilidad de estos estudios consistió en que se reclutaron pacientes remitidos por sospecha de AP, lo que pudo sobreestimar la sensibilidad, por lo que es necesario evaluar el rendimiento de estos criterios en pacientes con artritis tempranas indiferenciadas.

**Tabla 1.** Criterios CASPAR

El paciente presenta enfermedad articular inflamatoria (periférica, espinal o entesis) con tres o más puntos en cualquiera de las siguientes cinco categorías:

1. Presencia actual de psoriasis, antecedentes personales o familiares de psoriasis. La presencia actual de psoriasis se define como la psoriasis en la piel o en el cuero cabelludo evaluada por un reumatólogo o un dermatólogo.\*

Los antecedentes personales de psoriasis son los que se pueden obtener del paciente, el médico de cabecera, el dermatólogo, el reumatólogo u otro personal sanitario calificado.

Los antecedentes familiares de psoriasis son los de un familiar de primer o segundo grado de consanguinidad, de acuerdo con lo referido por el paciente.

2. Distrofia psoriásica de las uñas, incluida la onicólisis, las lesiones punteadas y la hiperqueratosis, observadas en la exploración.

3. Prueba negativa para el factor reumatoideo, determinado por cualquier método, excepto por látex. Es preferible mediante ELISA o nefelometría y los valores normales serán los del laboratorio local de referencia.

4. Historia actual de dactilitis, definida como hinchazón de todo el dedo o una historia de dactilitis relacionada por un reumatólogo.

5. Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular cerca de los márgenes de la articulación. Se trata de una osificación mal definida (excluidos los osteofitos) observada en las radiografías simples de las manos o de los pies.

\* La psoriasis actual tiene una puntuación de 2; el resto de las características puntúan 1.

Los criterios CASPAR tienen una especificidad del 98,7 % y una sensibilidad del 91,4 %.

ELISA: ensayo de inmunoabsorción enzimática.

Modificada con permiso escrito de: Chalela JG, González C, Castro L. Guías colombianas de psoriasis. Consenso colombiano. Bogotá: Editorial Nomos; 2008. p. 89<sup>(23)</sup>.

## 12.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO BIOLÓGICO MÁS INDICADO EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA CON COMPROMISO AXIAL

**12.3.1 Pregunta 17.** ¿Cuál es el tratamiento farmacológico biológico más indicado en pacientes con artritis psoriásica con compromiso axial?

### 12.3.2 Recomendaciones

**67**

**Se sugiere el uso de adalimumab como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso axial en pacientes con respuesta inicial insuficiente al manejo con AINE.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)*

**68**

**Se sugiere el uso de infliximab como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso axial en pacientes con respuesta inicial insuficiente al manejo con AINE.**

*(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)*

69	<b>Se sugiere el uso de golimumab como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso axial en pacientes con respuesta inicial insuficiente al manejo con AINE.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)</i>
70	<b>Se sugiere el uso de etanercept como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso axial en pacientes con respuesta inicial insuficiente al manejo con AINE.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)</i>
PBP 	<b>La elección del medicamento biológico en artritis psoriásica debe hacerse de forma personalizada, con base en las preferencias explícitas del paciente, sus comorbilidades y factores de riesgo, con el fin de maximizar su seguridad y adherencia. Aunque no existe evidencia específica del uso de secukinumab, certolizumab y ustekinumab en pacientes con artritis psoriásica y compromiso axial, la extrapolación de estudios en pacientes con espondilitis anquilosante y la plausibilidad biológica al correlacionar el compromiso axial en artritis psoriásica y espondilitis anquilosante permitirían considerar el uso de estos tres medicamentos biológicos en pacientes con artritis psoriásica axial.</b>

### 12.3.3 Resumen de la evidencia

La evidencia reportada corresponde a evidencia indirecta que parte de una revisión sistemática Cochrane sobre medicamentos biológicos anti-FNT para el tratamiento de pacientes con espondilitis anquilosante. Infelizmente, los estudios reportados para el tratamiento de AP han generado más evidencia para artritis de compromiso periférico, dejando poca evidencia para el tratamiento de los pacientes que presentan un mayor compromiso axial. Este aspecto ha sido tenido en cuenta por la EULAR y por la ASAS, que han sugerido tomar en cuenta la evidencia existente para el tratamiento de espondiloartropatías, entre ellas, la espondilitis anquilosante.

La revisión sistemática de Maxwell y colaboradores <sup>(24)</sup>, en 2015, se basó en ensayos clínicos con una calidad de la evidencia que, en términos generales, es moderada. Los desenlaces evaluados en esta, como son la mejoría clínica, la mejoría funcional, la remisión parcial de la enfermedad, los hallazgos radiográficos a través de la resonancia magnética nuclear y la presentación de eventos adversos serios y no serios, fueron valorados adecuadamente por escalas específicas para la columna lumbar y las articulaciones sacroilíacas, que

son las articulaciones que suelen afectarse en las diferentes espondiloartropatías.

Al revisar los resultados reportados por los autores de los artículos incluidos en la revisión, llama la atención la poca evidencia existente de estudios cabeza a cabeza en donde se comparan dos o más medicamentos biológicos entre sí. Sin embargo, la evidencia aportada favorece los medicamentos biológicos con respecto al placebo, en cuanto a los desenlaces clínicos y radiológicos.

Algunos estudios presentan el inconveniente de tener tamaños de muestra muy pequeños, que no tendrían el suficiente poder como para encontrar diferencias entre los grupos para los desenlaces medidos. Ejemplo de ello es el único estudio cabeza a cabeza de medicamentos biológicos anti-FNT existente en la revisión <sup>(25)</sup>, en el que se comparó etanercept con infliximab, aunque los grupos eran de 25 pacientes por medicamento evaluado. Para las variables medidas, que fueron ASAS 40 y BASFI a las 12 semanas, no se encontraron diferencias significativas.

Otro de los estudios cabeza a cabeza <sup>(26)</sup>, en el que se evaluó etanercept versus un medicamento no biológico

gico (sulfasalazina), evidenció superioridad del medicamento anti-FNT para la mejoría de los síntomas, la funcionalidad y la remisión parcial (ASAS). Adicionalmente, los eventos adversos serios y no serios no presentaron diferencias significativas entre los grupos comparados.

Un último estudio, realizado por Marzo-Ortega y colaboradores <sup>(27)</sup>, comparó el medicamento anti-FNT infliximab más metotrexato frente a metotrexato más placebo. Sin embargo, los grupos de comparación resultaron pequeños (28 y 14 pacientes, respectivamente) y no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos para las variables de mejoría (ASAS 20) y actividad de la enfermedad (escala BASDAI).

A continuación, se describen los hallazgos para cada uno de los medicamentos biológicos.

### **12.3.3.1 ADALIMUMAB**

En una revisión sistemática Cochrane (AMSTAR 11/11), elaborada por Maxwell y colaboradores <sup>(24)</sup>, orientada al tratamiento de la espondilitis anquilosante con medicamentos biológicos, se evaluó la respuesta de los pacientes al adalimumab, en términos de mejoría funcional, a través de diferentes escalas, remisión parcial, eventos adversos serios, pérdidas al seguimiento debido a la ocurrencia de eventos adversos serios y resultados radiológicos (con resonancia magnética nuclear).

Para evaluar el resultado funcional a las 12 semanas de tratamiento por medio de la escala BASFI <sup>(28)</sup>, se incluyeron cuatro ensayos clínicos que sumaron 500 pacientes expuestos al adalimumab versus 286 pacientes expuestos a placebo. Los autores reportaron una diferencia de medias significativa de -1,56 (IC 95 %: -1,89 a -1,23).

Para evaluar la mejoría, los autores midieron la proporción de pacientes que alcanzaron la ASAS 40 a las 12 semanas de tratamiento. Ellos incluyeron 2 ensayos clínicos que reportaron 437 pacientes expuestos al adalimumab versus 222 pacientes expuestos a placebo. Los autores reportaron un RR de 3,76 (IC 95 %: 2,56 a 5,53) para este desenlace.

Los autores también evaluaron el porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión parcial a las 12 semanas, según los criterios de la ASAS <sup>(29)</sup>, que refleja una baja actividad de la enfermedad. Para ello, se incluyeron 2 ensayos clínicos con 437 pacientes ex-

puestos a adalimumab versus 222 pacientes expuestos a placebo. Los autores reportaron un RR de 5,91 (IC 95 %: 2,92 a 11,94) para el citado desenlace.

Además de los aspectos clínicos, se evaluaron los resultados radiológicos en resonancia magnética nuclear a las 12 semanas. Un desenlace fue la inflamación de la columna lumbar medida por el MRI-SPARCC SCORE-Lumbar Spine; Scale 0-108 <sup>(31)</sup>. Para medirlo, se incluyó un estudio en donde se reportó una diferencia de medias no significativa de -6,50 (IC 95 %: -13,06 a 0,06). El otro desenlace fue la inflamación de la articulación sacroiliaca, medida por el MRI-SPARCC SCORE-Sacroiliac Joint; Scale 0-72 <sup>(31)</sup>. Para medirlo, se incluyó un estudio en donde se reportó una diferencia de medias no significativa de -3 (IC 95 %: -7,46 a 1,46). Si bien ambos desenlaces radiológicos no reportaron diferencias significativas entre el medicamento y el placebo luego de las 12 semanas de tratamiento, vale la pena anotar que los tamaños de la muestra del estudio que evaluó estos aspectos fueron pequeños: 26 pacientes expuestos a adalimumab y 20 expuestos a placebo.

En relación con los eventos adversos, se midieron las pérdidas al seguimiento debidas a eventos adversos y a eventos adversos serios. Ambos desenlaces fueron medidos en 2 estudios con 437 pacientes expuestos al medicamento versus 222 expuestos a placebo durante 12 semanas. Se reportó un RR de 1,48 (IC 95 %: 0,34 a 6,46) para las pérdidas al seguimiento por eventos adversos y un RR de 0,89 (IC 95 %: 0,25 a 3,15) para las pérdidas al seguimiento por eventos adversos serios.

### **12.3.3.2 INFILIXIMAB**

En una revisión sistemática Cochrane (AMSTAR 11/11), elaborada por Maxwell y colaboradores <sup>(24)</sup>, orientada al tratamiento de la espondilitis anquilosante con medicamentos biológicos, se evaluó la respuesta de los pacientes al infliximab en términos de mejoría funcional, a través de diferentes escalas, remisión parcial, eventos adversos serios, pérdidas al seguimiento debidas a la ocurrencia de eventos adversos serios y resultados radiológicos (con resonancia magnética nuclear).

Para evaluar la mejoría, los autores midieron la proporción de pacientes que alcanzaron la ASAS 40 a las 12-24 semanas de tratamiento. Se incluyeron 2 ensayos clínicos que reportaron 240 pacientes expuestos a infliximab versus 115 pacientes expuestos a placebo. Los autores reportaron un RR de 3,84 (IC 95 %: 2,28 a 6,46) para este desenlace.

Para evaluar el resultado funcional a las 12-24 semanas de tratamiento por medio de la escala BASFI<sup>(28)</sup>, se incluyeron 3 ensayos clínicos que sumaron 274 pacientes expuestos a infliximab *versus* 150 pacientes expuestos a placebo. Los autores reportaron una diferencia de medias significativa de -1,84 (IC 95 %: -2,18 a -1,49). Los autores también evaluaron el porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión parcial a las 12-24 semanas según los criterios de la ASAS<sup>(29)</sup>, que refleja una baja actividad de la enfermedad. Para ello, se incluyeron 2 ensayos clínicos con 235 pacientes expuestos a infliximab *versus* 113 pacientes expuestos a placebo. Los autores reportaron un RR de 17,47 (IC 95 %: 3,42 a 89,14) para el citado desenlace.

Además de los aspectos clínicos, se evaluaron los resultados radiológicos en resonancia magnética nuclear a las 24 semanas. Se midió la inflamación de la columna por medio del *MRI Activity Score* (0-138) en un ensayo clínico, que reportó una diferencia de medias significativa de -4,42 (IC 95 %: -5,59 a -3,25). También se midió la inflamación de la columna con la misma escala, pero esta vez de manera dicotómica, que reportó una proporción de pacientes que alcanzaron un *MRI Activity Score* > 1. El ensayo también reportó un RR de 0,5 (IC 95 %: 0,4 a 0,63) a favor del infliximab. El ensayo clínico incluyó 194 pacientes expuestos a infliximab y 72 pacientes expuestos a placebo.

En relación con los eventos adversos, se midieron las pérdidas al seguimiento debidas a eventos adversos y a eventos adversos serios. Ambos desenlaces fueron medidos en 3 estudios. Se reportó un RR de 1,48 (IC 95 %: 0,39 a 5,62) para pérdidas al seguimiento por eventos adversos en 274 pacientes expuestos al medicamento *versus* 150 expuestos a placebo, durante 12-24 semanas. Por otra parte, se reportó un RR de 2,47 (IC 95 %: 0,75 a 8,14) para pérdidas al seguimiento por eventos adversos serios en 275 pacientes expuestos al medicamento *versus* 147 expuestos a placebo, durante 12-24 semanas.

Uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Maxwell<sup>(24)</sup> comparó infliximab (25 pacientes) *versus* etanercept (25 pacientes) para evaluar la mejoría en términos de alcanzar la ASAS 40 a las 12 semanas. Este estudio realizado por Giardina y colaboradores<sup>(25)</sup> reportó un RR de 0,79 (IC 95 %: 0,45 a 1,38). El mismo estudio evaluó la funcionalidad a las 12 semanas por medio de la escala BASFI. Se reportó un RR de 1,50 (IC 95 %: 0,94 a 2,06).

Otro de los estudios incluidos en la revisión sistemática<sup>(24)</sup>, realizado por Marzo-Ortega, evaluó infliximab más metotrexato (28 pacientes) *versus* placebo más metotrexato (14 pacientes) durante un período de 30 semanas. En tal estudio, se midió la actividad de la enfermedad por medio de la escala BASDAI (Scale 0-0)<sup>(29)</sup>. El autor reportó una diferencia de medias de -1,14 (IC 95 %: -2,76 a 0,48). Otro desenlace evaluado por el autor fue la mejoría medida por la ASAS 20. El autor reportó un RR de 2,33 (IC 95 %: 0,80 a 6,80). Por último, se evaluó la proporción de pacientes que alcanzó una mejoría del 50 % en la escala BASDAI. El autor reportó un RR de 2,50 (IC 95 %: 0,87 a 7,22).

### 12.3.3.3 GOLIMUMAB

En una revisión sistemática Cochrane (AMSTAR 11/11), elaborada por Maxwell y colaboradores<sup>(24)</sup>, orientada al tratamiento de la espondilitis anquilosante con medicamentos biológicos, se evaluó la respuesta de los pacientes al golimumab en términos de mejoría funcional, a través de diferentes escalas, remisión parcial, eventos adversos serios, pérdidas al seguimiento debidas a la ocurrencia de eventos adversos serios y resultados radiológicos (con resonancia magnética nuclear).

Para evaluar la mejoría, los autores midieron la proporción de pacientes que alcanzó la ASAS 40 a las 12-24 semanas de tratamiento. Se incluyeron 2 ensayos clínicos que reportaron 246 pacientes expuestos a golimumab *versus* 183 pacientes expuestos a placebo. Los autores reportaron un RR de 2,87 (IC 95 %: 1,89 a 4,35) para este desenlace.

Para evaluar el resultado funcional a las 12-24 semanas de tratamiento por medio de la escala BASFI<sup>(28)</sup>, se incluyeron 2 ensayos clínicos que sumaron 246 pacientes expuestos a golimumab *versus* 183 pacientes expuestos a placebo. Los autores reportaron una diferencia de medias significativa de -1,48 (IC 95 %: -1,95 a -1,02).

Los autores también evaluaron el porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión parcial a las 24 semanas según los criterios de la ASAS<sup>(29)</sup>, que refleja una baja actividad de la enfermedad. Para ello, se incluyó un ensayo clínico con 138 pacientes expuestos a golimumab *versus* 78 pacientes expuestos a placebo. Los autores reportaron un RR de 4,52 (IC 95 %: 1,66 a 12,31) para el citado desenlace.

Además de los aspectos clínicos, se evaluaron los resultados radiológicos en resonancia magnética nuclear a

las 24 semanas. Se midió la inflamación de la columna por medio del ASspiMRI-a (Scale: 0-138) en un ensayo clínico, que reportó una diferencia de medias de -3,40 (IC 95 %: -7,70 a 0,90).

En relación con los eventos adversos, en 2 ensayos clínicos se midieron las pérdidas al seguimiento debidas a eventos adversos. Por su parte, los eventos adversos fueron medidos en un ensayo clínico. Se reportó un RR de 1,63 (IC 95 %: 0,35 a 7,55) para pérdidas al seguimiento por eventos adversos en 246 pacientes expuestos al medicamento *versus* 183 expuestos a placebo, durante 12-24 semanas. Por otra parte, se reportó un RR de 0,69 (IC 95 %: 0,17 a 2,75) para pérdidas al seguimiento por eventos adversos serios en 138 pacientes expuestos al medicamento *versus* 78 expuestos a placebo, durante 24 semanas.

#### **12.3.3.4 ETANERCEPT**

En una revisión sistemática Cochrane (AMSTAR 11/11), elaborada por Maxwell y colaboradores<sup>(24)</sup>, orientada al tratamiento de la espondilitis anquilosante con medicamentos biológicos, se evaluó la respuesta de los pacientes al etanercept en términos de mejoría funcional, a través de diferentes escalas, remisión parcial, eventos adversos serios, pérdidas al seguimiento debidas a la ocurrencia de eventos adversos serios y resultados radiológicos (con resonancia magnética nuclear).

Para evaluar la mejoría, los autores midieron la proporción de pacientes que alcanzó la ASAS 40 a las 6-12 semanas de tratamiento. Se incluyeron 4 ensayos clínicos que reportaron 418 pacientes expuestos a etanercept (25 mg, 2 veces a la semana, o 50 mg, 1 vez a la semana) *versus* 172 pacientes expuestos a placebo. Los autores reportaron un RR de 2,82 (IC 95 %: 2,04 a 3,91) para este desenlace.

Para evaluar el resultado funcional a las 6-24 semanas de tratamiento por medio de la escala BASFI<sup>(28)</sup>, se incluyeron 6 ensayos clínicos que sumaron 276 pacientes expuestos a etanercept *versus* 277 pacientes expuestos a placebo. Los autores reportaron una diferencia de medias significativa de -1,35 (IC 95 %: -1,75 a -0,95).

Los autores también evaluaron el porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión parcial a las 6-24 semanas según criterios de la ASAS<sup>(29)</sup>, que refleja una baja actividad de la enfermedad. Para ello, se incluyeron 4 ensayos clínicos con 517 pacientes expuestos a etanercept *versus* 268 pacientes expuestos a placebo.

Los autores reportaron un RR de 3,99 (IC 95 %: 2,21 a 7,20) para el citado desenlace.

En relación con los eventos adversos, en 9 ensayos clínicos se midieron las pérdidas al seguimiento debidas a eventos adversos y las pérdidas de seguimiento debidas a eventos adversos serios. Se reportó un RR de 4,21 (IC 95 %: 1,55 a 11,44) para pérdidas al seguimiento por eventos adversos en 655 pacientes expuestos al medicamento *versus* 406 expuestos a placebo, durante 6-24 semanas. Por otra parte, se reportó un RR de 1,76 (IC 95 %: 0,81 a 3,82) para pérdidas al seguimiento por eventos adversos serios en 655 pacientes expuestos al medicamento *versus* 406 expuestos a placebo, durante 6-24 semanas.

Otro de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Maxwell y colaboradores<sup>(24)</sup> comparó etanercept *versus* infliximab para evaluar la mejoría en términos de alcanzar la ASAS 40 a las 12 semanas. El estudio de Giardina y colaboradores<sup>(25)</sup> reportó un RR de 0,79 (IC 95 %: 0,45 a 1,38). El mismo estudio evaluó la funcionalidad a las 12 semanas por medio de la escala BASFI. Se reportó un RR de 1,50 (IC 95 %: 0,94 a 2,06).

El estudio de Braun y colaboradores<sup>(28)</sup>, incluido en la revisión sistemática<sup>(24)</sup>, comparó el etanercept *versus* sulfasalazina para evaluar la mejoría en términos de alcanzar la ASAS 40 a las 16 semanas. El estudio reportó un RR de 1,84 (IC 95 %: 1,47 a 2,29) a favor del etanercept. Así mismo, este ensayo evaluó la funcionalidad por medio de la escala BASFI a las 16 semanas. El autor reportó un RR de -10,63 (IC 95 %: -15,22 a -6,04) a favor del etanercept. Braun y colaboradores también evaluaron el porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión parcial a las 16 semanas según los criterios de la ASAS<sup>(29)</sup>, que refleja una baja actividad de la enfermedad. Se reportó un RR de 2,14 (IC 95 %: 1,49 a 3,08). Por último, se reportaron los porcentajes de eventos adversos y de eventos adversos serios asociados. Para los eventos adversos, se informó un RR de 0,58 (IC 95 %: 0,26 a 1,32) y para los eventos adversos serios se reportó un RR de 0,86 (IC 95 %: 0,24 a 3,05).

#### **12.3.3.5 SECUKINUMAB**

El secukinumab ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, en dos estudios clínicos (MEASURE 1 y MEASURE 2) publicados posterior a la revisión sistemática de Maxwell y colaboradores, por lo que podría considerarse como una opción terapéutica para el tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso axial en pacientes con respuesta inicial insuficiente al manejo con AINE<sup>(30)</sup>.

## 12.4 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO BIOLÓGICO MÁS INDICADO EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA CON COMPROMISO PERIFÉRICO

**12.4.1 Pregunta 18.** ¿Cuál es el tratamiento farmacológico biológico más indicado en pacientes con artritis psoriásica con compromiso periférico?

**12.4.2 Recomendaciones**

71	<p><b>Se sugiere el uso de adalimumab como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso periférico en pacientes en quienes el medicamento no biológico esté contraindicado o no se haya presentado respuesta.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)</i></p>
72	<p><b>Se sugiere el uso de etanercept como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso periférico en pacientes en quienes el medicamento no biológico esté contraindicado o no se haya presentado respuesta.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)</i></p>
73	<p><b>Se sugiere el uso de golimumab como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso periférico en pacientes en quienes el medicamento no biológico esté contraindicado o no se haya presentado respuesta.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)</i></p>
74	<p><b>Se sugiere el uso de infliximab como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso periférico en pacientes en quienes el medicamento no biológico esté contraindicado o no se haya presentado respuesta.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)</i></p>
75	<p><b>Se sugiere el uso de certolizumab como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso periférico en pacientes en quienes el medicamento no biológico esté contraindicado o no se haya presentado respuesta.</b></p> <p><i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia alta)</i></p>

76	<b>Se sugiere el uso de ustekinumab como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso periférico en pacientes en quienes el medicamento no biológico esté contraindicado o no se haya presentado respuesta.</b>
<i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia alta)</i>	
77	<b>Se sugiere el uso de secukinumab como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso periférico en pacientes en quienes el medicamento no biológico esté contraindicado o no se haya presentado respuesta.</b>
<i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)</i>	
PBP ✓	<b>La elección del medicamento biológico en artritis psoriásica debe hacerse de forma personalizada y con base en las preferencias explícitas del paciente, sus comorbilidades y factores de riesgo, con el fin de maximizar su seguridad y adherencia.</b>

### 12.4.3 Resumen de la evidencia

A diferencia de la AP de compromiso axial, la mayoría de las publicaciones existentes sobre la efectividad-eficacia de los medicamentos biológicos para AP está orientada al manejo de la AP con compromiso periférico.

En este caso, se pudo acceder a revisiones sistemáticas que permitieron tener la compilación de diferentes ensayos clínicos que se han llevado a cabo para conocer la efectividad de los medicamentos biológicos para el tratamiento de la AP de compromiso periférico. En términos generales, se puede afirmar que los medicamentos biológicos analizados en el presente capítulo reportan una alta efectividad con respecto al placebo para los desenlaces relacionados con mejoría de los síntomas, como el ACR 20 y el ACR 50. Para el ACR 70, la efectividad disminuye o no resulta significativa, aunque este desenlace es el más exigente en la escala ACR. Otra escala para evaluar la mejoría de los síntomas fue la escala PsARC. Los resultados de esta solo fueron reportados en los estudios que evaluaron los medicamentos adalimumab, etanercept, golimumab e infliximab. Para todos estos, la escala informó mejores resultados con respecto a los grupos placebo.

A nivel funcional, los resultados reportados por medio de la escala HAQ favorecen a los medicamentos biológicos con respecto a los grupos control (placebo). Infortunadamente, algunos estudios no reportaron este desenlace.

La progresión radiográfica no fue evaluada en todos los estudios; sin embargo, cuando se reportó, los medicamentos biológicos mostraron mejor evolución radiográfica con respecto a los grupos control a las 24 semanas de tratamiento. En algunos casos, los medicamentos biológicos mantuvieron dicho efecto a las 54 semanas (etanercept), no así en otros casos tratados con infliximab, adalimumab y golimumab.

En relación con los eventos adversos serios y no serios reportados, para todos los medicamentos, la frecuencia de dichos eventos no tuvo diferencias significativas con los eventos presentados en los grupos control.

Hasta el momento, los ensayos clínicos publicados han comparado los medicamentos con placebo. Los únicos estudios que han hecho una aproximación para comparar los medicamentos entre sí son los estudios de comparaciones indirectas para conocer la eficacia de medicamentos anti-FNT en pacientes que no han respondido a los tratamientos convencionales, como

los AINE u otros medicamentos modificadores de la enfermedad, y los estudios de comparaciones indirectas para conocer la efectividad de los últimos medicamentos biológicos (secukinumab, ustekinumab y apremilast) en pacientes que no han mostrado una respuesta adecuada con los anti-FNT convencionales. Ambos estudios concluyeron que, en cuanto a los medicamentos biológicos tradicionales (adalimumab, etanercept, golimumab e infliximab), no hubo diferencias significativas con respecto a la efectividad, pero que quienes no responden a estos medicamentos podrían beneficiarse de los más recientes. Sin embargo, las muestras manejadas en los últimos estudios son pequeñas, lo que constituye una limitación para la interpretación y alcance de los resultados.

A continuación, se describe la evidencia para responder la pregunta de la investigación.

#### **12.4.3.1 ADALIMUMAB**

En una revisión sistemática AMSTAR 9/11<sup>(32)</sup>, se evaluó la efectividad de los medicamentos anti-FNT versus placebo en pacientes con AP, teniendo en cuenta los desenlaces clínicos, radiológicos, funcionales y los eventos adversos.

Para evaluar la mejoría clínica de los pacientes, se utilizaron las escalas ACR 20, ACR 50 y ACR 70, en un rango de tiempo de 12 a 24 semanas. Dichas escalas fueron utilizadas en 2 ensayos clínicos, que incluyeron 413 pacientes. Los pacientes expuestos a adalimumab alcanzaron un ACR 20, con un RR de 3,42 (IC 95 %: 2,08 a 5,83), un ACR 50 con un RR de 10,042 (IC 95 %: 4,71 a 21,28) y un ACR 70 con un RR de 4,81 (IC 95 %: 0,69 a 33,42). Adicionalmente, se midió la mejoría a través de la escala PsARC. Los pacientes que recibieron adalimumab alcanzaron una respuesta adecuada al medicamento, reportándose un RR de 2,51 (IC 95 %: 1,91 a 3,29).

También se evaluó la funcionalidad de los pacientes por medio de la escala HAQ. Los autores reportaron una diferencia de medias de -0,27 (IC 95 %: -0,36 a -0,18) para este desenlace, que favoreció al grupo que recibió adalimumab.

Por otra parte, también se evaluó el estado de salud física por medio del cuestionario SF-36. Los autores reportaron una diferencia de medias de 5,67 (IC 95 %: 0,79 a 10,05), que favoreció al grupo expuesto al medicamento. Sin embargo, el estado de salud mental evaluado por el mismo cuestionario (SF-36) no mostró

diferencias significativas entre los grupos. Para este desenlace se reportó una diferencia de medias de 0,44 (IC 95 %: -1,36 a 2,23).

Otra variable medida fue la disminución de la fatiga, asociada con la administración de adalimumab versus placebo. Para ello, se utilizó la herramienta FACIT-F. Los autores reportaron una disminución en la diferencia de medias de 4,34 (IC 95 %: 2,63 a 6,04) a las 24 semanas en el puntaje FACIT-F con respecto al valor inicial, a favor del grupo de adalimumab.

En relación con los resultados radiográficos, los pacientes expuestos al medicamento presentaron menor progresión radiográfica de la enfermedad que los del grupo placebo, con un RR de 3,62 (IC 95 %: 1,79 a 7,36). Estos cambios radiográficos también fueron medidos por el Sharp Score, que reportó una diferencia de medias de -0,46 (IC 95 %: -0,72 a -0,21) a favor de adalimumab.

Sin embargo, los mejores resultados radiográficos no se mantuvieron en el tiempo. Al medir la progresión radiográfica, se reportó un RR de 1,72 (IC 95 %: 0,96 a 3,09) y un Sharp Score a largo plazo con una diferencia de medias de -0,40 (IC 95 %: -8,15 a 7,35).

Finalmente, la frecuencia de eventos adversos reportada no tuvo diferencias significativas. Se informó un RR de 0,84 (IC 95 %: 0,55 a 1,27) para eventos adversos y un RR de 0,70 (IC 95 %: 0,25 a 1,94) para eventos adversos serios.

#### **12.4.3.2 ETANERCEPT**

En una revisión sistemática AMSTAR 9/11<sup>(32)</sup>, se evaluó la efectividad de los medicamentos anti-FNT versus placebo en pacientes con AP, teniendo en cuenta los desenlaces clínicos, radiológicos, funcionales y los eventos adversos.

Para evaluar la mejoría clínica de los pacientes, se utilizaron las escalas ACR 20, ACR 50 y ACR 70 en el rango de tiempo de 16 a 24 semanas. Dichas escalas fueron utilizadas en 2 ensayos clínicos que incluyeron 265 pacientes. Los pacientes expuestos a etanercept alcanzaron un ACR 20 con un RR de 4,15 (IC 95 %: 2,71 a 6,36), un ACR 50 con un RR de 9,12 (IC 95 %: 4,06 a 20,49) y un ACR 70 con un RR de 14,75 (IC 95 %: 1,97 a 110,51). Adicionalmente, se midió la mejoría a través de la escala PsARC. Los pacientes que recibieron etanercept alcanzaron una respuesta adecuada al medicamento, reportándose un RR de 2,68 (IC 95 %: 1,78 a 4,04).

En relación con los resultados radiográficos, los pacientes expuestos al medicamento presentaron menor progresión radiográfica de la enfermedad que los del grupo placebo, con un RR de 4,19 (IC 95 %: 1,65 a 10,61). Al medir la progresión radiográfica en el tiempo, el grupo expuesto a etanercept mantuvo una menor progresión radiográfica con respecto al grupo placebo. Se reportó un RR de 3,60 (IC 95 %: 1,58 a 8,23).

Finalmente, la frecuencia de eventos adversos serios reportada no tuvo diferencias significativas. Se informó un RR de 0,86 (IC 95 %: 0,25 a 3,01) para eventos adversos serios.

#### **12.4.3.3 GOLIMUMAB**

En una revisión sistemática AMSTAR 9/11<sup>(32)</sup>, se evaluó la efectividad de los medicamentos anti-FNT versus placebo en pacientes con AP, teniendo en cuenta los desenlaces clínicos, radiológicos, funcionales y los eventos adversos.

Para evaluar la mejoría clínica de los pacientes, se utilizaron las escalas ACR 20, ACR 50 y ACR 70 en un tiempo de 24 semanas. Dichas escalas fueron utilizadas en 1 ensayo clínico que incluyó 259 pacientes. Los pacientes expuestos a golimumab alcanzaron un ACR 20 con un RR de 4,20 (IC 95 %: 2,51 a 7,03), un ACR 50 con un RR de 6,81 (IC 95 %: 2,79 a 16,62) y un ACR 70 con un RR de 3,48 (IC 95 %: 0,77 a 15,8). Adicionalmente, se midió la mejoría a través de la escala PsARC. Los pacientes que recibieron golimumab alcanzaron una respuesta adecuada al medicamento, reportándose un RR de 2,39 (IC 95 %: 1,76 a 3,25).

También se evaluó la funcionalidad de los pacientes por medio de la escala HAQ. Los autores reportaron una diferencia de medias de -0,34 (IC 95 %: -0,47 a -0,21) para este desenlace, que favoreció al grupo que recibió golimumab.

Otra variable medida fue la actividad de la enfermedad, a través del instrumento DAS 28. Los autores reportaron una diferencia de medias de -1,31 (IC 95 %: -1,59 a -1,03).

Por otra parte, también se evaluó el estado de salud física por medio del cuestionario SF-36. Los autores reportaron una diferencia de medias de 5,90 (IC 95 %: 3,88 a 7,92) que favoreció al grupo expuesto al medicamento. En cuanto al estado de salud mental, el mismo cuestionario reportó una diferencia de medias de 3,97 (IC 95 %: 1,15 a 6,79).

En relación con los resultados radiográficos, los pacientes expuestos al medicamento presentaron menor progresión radiográfica de la enfermedad que los del grupo placebo, con un RR de 1,90 (IC 95 %: 1,13 a 3,18). Estos cambios radiográficos también fueron medidos por el Sharp Score, que informó una diferencia de medias de -0,33 (IC 95 %: -0,58 a -0,09) a favor de golimumab.

Sin embargo, los mejores resultados radiográficos no se mantuvieron en el tiempo. Al medir la progresión radiográfica, se reportó un RR de 0,54 (IC 95 %: 0,17 a 1,74) y un Sharp Score a largo plazo con una diferencia de medias de -0,47 (IC 95 %: -1,14 a 1,20).

Finalmente, la frecuencia de eventos adversos reportada no tuvo diferencias significativas. Se informó un RR de 1,14 (IC 95 %: 0,95 a 1,38) para eventos adversos y un RR de 0,33 (IC 95 %: 0,09 a 1,25) para eventos adversos serios.

#### **12.4.3.4 INFILIXIMAB**

En una revisión sistemática AMSTAR 9/11<sup>(32)</sup>, se evaluó la efectividad de los medicamentos anti-FNT versus placebo en pacientes con AP, teniendo en cuenta los desenlaces clínicos, radiológicos, funcionales y los eventos adversos.

Para evaluar la mejoría clínica de los pacientes, se utilizaron las escalas ACR 20, ACR 50 y ACR 70, en el rango de tiempo de 16 a 24 semanas. Dichas escalas fueron utilizadas en 3 ensayos clínicos que incluyeron 403 pacientes. Los pacientes expuestos a infliximab alcanzaron un ACR 20 con un RR de 3,50 (IC 95 %: 0,76 a 16,13), un ACR 50 con un RR de 8,24 (IC 95 %: 0,85 a 79,73) y un ACR 70 con un RR de 7,93 (IC 95 %: 1,24 a 50,57). Adicionalmente, se midió la mejoría a través de la escala PsARC. Los pacientes que recibieron infliximab alcanzaron una respuesta adecuada al medicamento, reportándose un RR de 3,03 (IC 95 %: 2,27 a 4,04).

También se evaluó la funcionalidad de los pacientes por medio de la escala HAQ. Los autores reportaron una diferencia de medias de -0,43 (IC 95 %: -0,7 a -0,16) para este desenlace, que favoreció al grupo que recibió infliximab.

Otra variable medida fue la actividad de la enfermedad, a través del instrumento DAS 28. Los autores reportaron una diferencia de medias de -1,44 (IC 95 %: -1,88 a -1,0).

Por otra parte, también se evaluó el estado de salud física por medio del cuestionario SF-36. Los autores reportaron una diferencia de medias de 6,40 (IC 95 %: 3,9 a 8,9) que favoreció al grupo expuesto al medicamento. En cuanto al estado de salud mental, el mismo cuestionario reportó una diferencia de medias de 3,50 (IC 95 %: 0,24 a 6,76).

En relación con los resultados radiográficos, los pacientes expuestos al medicamento presentaron una menor progresión radiográfica de la enfermedad que los del grupo placebo, con un RR de 2,54 (IC 95 %: 1,13 a 5,69). Estos cambios radiográficos también fueron medidos por el Sharp Score, que informó una diferencia de medias de -0,59 (IC 95 %: -0,87 a -0,30) a favor de infliximab.

Sin embargo, los mejores resultados radiográficos no se mantuvieron en el tiempo. Al medir la progresión radiográfica, se reportó un RR de 1,73 (IC 95 %: 0,97 a 3,08), aunque el Sharp Score a largo plazo informó una diferencia de medias significativa de -1,47 (IC 95 %: -2,31 a -0,63).

Finalmente, la frecuencia de eventos adversos reportada no tuvo diferencias significativas. Se informó un RR de 1,16 (IC 95 %: 0,9 a 1,48) para eventos adversos y un RR de 1,50 (IC 95 %: 0,64 a 3,49) para eventos adversos serios.

#### **12.4.3.5 CERTOLIZUMAB PEGOL**

En un ensayo clínico<sup>(33)</sup>, se evaluó la efectividad del certolizumab pegol versus placebo en pacientes con AP, teniendo en cuenta los desenlaces clínicos, radiológicos, funcionales y los eventos adversos.

Para evaluar la mejoría clínica de los pacientes, se utilizaron las escalas ACR 20, ACR 50 y ACR 70 a las 12 y 24 semanas. Dichas escalas fueron usadas en el ensayo clínico que incluyó 545 pacientes. A continuación, se reportan los ACR a las 24 semanas.

Los pacientes expuestos a certolizumab en 200 mg alcanzaron un ACR 20 con un RR de 2,39 (IC 95 %: 1,72 a 3,32), un ACR 50 con un RR de 3,54 (IC 95 %: 2,18 a 5,73) y un ACR 70 con un RR de 6,41 (IC 95 %: 2,8 a 14,64). Los pacientes expuestos a certolizumab en 400 mg alcanzaron un ACR 20 con un RR de 2,39 (IC 95 %: 1,71 a 3,35), un ACR 50 con un RR de 3,20 (IC 95 %: 1,96 a 5,23) y un ACR 70 con un RR de 5,37 (IC 95 %: 2,32 a 12,43).

Adicionalmente, se midió la mejoría a través de la escala PsARC. Los pacientes que recibieron certolizumab en 200 mg alcanzaron una respuesta adecuada al medicamento, reportándose un RR de 1,91 (IC 95 %: 1,51 a 2,42). Los pacientes que recibieron certolizumab en 400 mg alcanzaron una adecuada respuesta al medicamento, reportándose un RR de 1,72 (IC 95 %: 1,35 a 2,2).

También se evaluó la funcionalidad de los pacientes por medio de la escala HAQ. Los autores reportaron una diferencia de medias de -0,31 ( $p < 0,001$ ) para este desenlace, que favoreció al grupo que recibió certolizumab.

Finalmente, la frecuencia de eventos adversos serios reportada no tuvo diferencias significativas. Se informó un RR de 1,31 (IC 95 %: 0,47 a 3,69) para eventos adversos serios con certolizumab en 200 mg y un RR de 2,18 (IC 95 %: 0,85 a 5,57) para eventos adversos serios con certolizumab en 400 mg.

#### **12.4.3.6 USTEKINUMAB**

En una revisión sistemática AMSTAR 8/11<sup>(12)</sup>, se evaluó la efectividad de los nuevos medicamentos anti-FNT versus placebo en pacientes con AP, teniendo en cuenta los desenlaces clínicos en diferentes dosis.

Para evaluar la mejoría clínica de los pacientes, se utilizaron las escalas ACR 20 y ACR 50 a las 24 semanas. Dichas escalas fueron utilizadas en 2 ensayos clínicos que incluyeron 927 pacientes. A continuación, se reportan los ACR a las 24 semanas.

Los pacientes expuestos a ustekinumab en 90 mg alcanzaron un ACR 20 con un RR de 2,17 (IC 95 %: 1,71 a 2,76) y un ACR 50 con un RR de 3,25 (IC 95 %: 2,14 a 4,95). Los pacientes expuestos a ustekinumab en 45 mg alcanzaron un ACR 20 con un RR de 1,95 (IC 95 %: 1,52 a 2,5) y un ACR 50 con un RR de 2,78 (IC 95 %: 1,81 a 4,27).

#### **12.4.3.7 SECUKINUMAB**

En una revisión sistemática AMSTAR 8/11<sup>(12)</sup>, se evaluó la efectividad de los nuevos medicamentos anti-FNT versus placebo en pacientes con AP, teniendo en cuenta los desenlaces clínicos en diferentes dosis.

Para evaluar la mejoría clínica de los pacientes, se utilizaron las escalas ACR 20 y ACR 50 a las 24 semanas. Dichas escalas fueron usadas en 2 ensayos clínicos que incluyeron 1101 pacientes. A continuación, se reportan los ACR a las 24 semanas.

Los pacientes expuestos a secukinumab en 300 mg alcanzaron un ACR 20 con un RR de 3,31 (IC 95 %: 2,04 a 5,36) y un ACR 50 con un RR de 4,90 (IC 95 %: 2,29 a 10,5). Los pacientes expuestos a secukinumab en 150 mg alcanzaron un ACR 20 con un RR de 5,82 (IC 95 %: 1,56 a 21,71) y un ACR 50 con un RR de 4,74 (IC 95 %: 3,08 a 7,29). Los pacientes expuestos a secukinumab en 75 mg alcanzaron un ACR 20 con un RR de 4,47 (IC 95 %: 0,66 a 30,26) y un ACR 50 con un RR de 3,59 (IC 95 %: 2,3 a 5,61).

#### **12.4.3.8 APREMILAST**

En una revisión sistemática AMSTAR 8/11<sup>(12)</sup>, se evaluó la efectividad de los nuevos medicamentos anti-FNT

versus placebo en pacientes con AP, teniendo en cuenta los desenlaces clínicos en diferentes dosis.

Para evaluar la mejoría clínica de los pacientes, se utilizó la escala ACR 20 a las 16 semanas. Dicha escala fue usada en 4 ensayos clínicos que incluyeron 2016 pacientes. A continuación, se reporta el ACR a las 24 semanas.

Los pacientes expuestos al apremilast en 30 mg alcanzaron un ACR 20 con un RR de 1,98 (IC 95 %: 1,64 a 2,38). Los pacientes expuestos a apremilast en 20 mg alcanzaron un ACR 20 con un RR de 1,70 (IC 95 %: 1,4 a 2,06).

## **12.5 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO NO BIOLÓGICO MÁS INDICADO EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA**

**12.5.1 Pregunta 19.** ¿Cuál es el tratamiento farmacológico no biológico más indicado en pacientes con artritis psoriásica?

#### **12.5.2 Recomendaciones**

<b>78</b>	<b>Se recomienda el uso de monoterapia con metotrexato como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso periférico.</b>  <i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja)</i>
<b>79</b>	<b>Se sugiere el uso de sulfasalazina en monoterapia como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso periférico.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)</i>
<b>80</b>	<b>Se sugiere el uso de leflunomida en monoterapia como tratamiento de la artritis psoriásica con compromiso periférico.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)</i>
<b>81</b>	<b>Se recomienda el uso de AINE para el manejo de los signos y síntomas musculoesqueléticos en pacientes con artritis psoriásica con compromiso central y periférico.</b>  <i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)</i>

82	<b>Se recomienda el uso de AINE como manejo inicial de pacientes con artritis psoriásica con compromiso axial.</b>  <i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada)</i>
83	<b>No se sugiere el uso de medicamentos no biológicos para el manejo de pacientes con artritis psoriásica con compromiso axial.</b>  <i>(Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia moderada)</i>

### 12.5.3 Resumen de la evidencia

La evidencia existente para medicamentos no biológicos es significativamente menor en número y calidad que la existente para medicamentos biológicos en el manejo de la AP.

En relación con los medicamentos, la sulfasalazina no tenía evidencia con respecto a desenlaces diferentes a la mejoría del dolor. Para este desenlace, presentó mayor efectividad en AP de compromiso periférico que de compromiso axial, donde no mostró diferencias *versus* placebo. Por otra parte, la leflunomida no tuvo beneficios para las variables clínicas y funcionales medidas, aunque solo 1 estudio soportó la evidencia para esta intervención.

El apremilast informó efectividad significativa para alcanzar el ACR 20, una de las medidas de mejoría clínica más comunes en la evaluación de las intervenciones en enfermedades reumáticas.

Con respecto al metotrexato, no se encontraron estudios que compararan este medicamento frente a placebo en pacientes con AP; sin embargo, utilizado como terapia combinada con medicamentos biológicos (infliximab) o no biológicos (ciclosporina), no mostró diferencias significativas para los desenlaces clínicos y funcionales medidos.

Los derivados del oro (auranofina) brindan discretos beneficios a los pacientes con AP. Solo hay 1 estudio de varios años atrás (1989), en donde la mejoría global del paciente, medida por el médico, y la mejoría para actividades de la vida diaria tuvieron una diferencia

que, aunque es estadísticamente significativa, no tiene mucha repercusión clínica. Además, la variable dolor no tuvo diferencias entre los grupos, lo que hace de esta una intervención poco atractiva, dado que el dolor es uno de los principales síntomas por los que consulta el paciente y que más afecta la calidad de vida. Las actividades ocupacionales presentaron la mayor significancia estadística, aunque este hallazgo no parece consistente con los resultados de los otros desenlaces evaluados.

Los AINE, tanto los tradicionales como los selectivos de la ciclooxygenasa 2 (COX-2) sí tienen beneficios en los desenlaces clínicos y funcionales y en la calidad de vida. Aunque no se reportaron diferencias significativas en cuanto a eventos adversos entre los grupos comparados, vale la pena anotar que la frecuencia de estos es pequeña y que los estudios en espondiloartritis no son numerosos. Ello podría sesgar en parte este desenlace, que quizás en estudios de otras patologías dolorosas podría brindar una mejor idea de la seguridad de estos medicamentos, sobre todo en eventos adversos gastrointestinales, que suelen ser los más reportados en la práctica clínica.

A continuación, se describe la evidencia para cada uno de los medicamentos usados en AP.

#### 12.5.3.1 SULFASALAZINA

Una revisión sistemática 9/11<sup>(34)</sup> evaluó la efectividad de diferentes medicamentos no biológicos para la disminución del dolor en diferentes tipos de artritis, entre ellos, AP y espondilitis anquilosante.

Para evaluar el dolor entre los grupos de comparación, se utilizó la escala visual analógica (EVA) luego de 6 meses de tratamiento. Para valorar la efectividad de la sulfasalazina *versus* placebo en pacientes con espondilitis anquilosante, cuyos resultados representan evidencia indirecta de psoriasis de compromiso axial, se incluyeron 6 ensayos clínicos que reportaron una diferencia de medias de -4,52 (IC 95 %: -9,19 a 0,15).

En la evaluación de la efectividad de la sulfasalazina *versus* placebo en pacientes con AP de compromiso periférico, se incluyeron 2 ensayos clínicos en los que se utilizó la EVA luego de 6 meses de tratamiento, para valorar la mejoría del dolor. El estudio reportó una diferencia de medias de -7,70 (IC 95 %: -12,53 a -2,87), que favoreció a la sulfasalazina. La escala utilizada tenía un rango de 1 a 100 mm.

#### **12.5.3.2 LEFLUNOMIDA**

Una revisión sistemática 9/11<sup>(34)</sup> evaluó la efectividad de diferentes medicamentos no biológicos para la disminución del dolor en diferentes tipos de artritis, entre ellos, AP y espondilitis anquilosante.

Para evaluar el dolor entre los grupos de comparación, se utilizó la escala EVA luego de 6 meses de tratamiento.

En cuanto a los estudios incluidos en dicha revisión, 1 ensayo clínico evaluó la efectividad de la leflunomida *versus* placebo en la mejoría del dolor y otros desenlaces en pacientes con espondilitis anquilosante, lo que constituye evidencia indirecta de AP de compromiso axial.

El ensayo realizado por Van Denderen y colaboradores<sup>(35)</sup> reportó una diferencia de medias de 0,9 (IC 95 %: -0,9 a 2,8) para la EVA de dolor (escala de 1 a 10). El resultado funcional fue evaluado por la escala BASFI, que reportó una diferencia de medias de -0,4 (IC 95 %: -1,3 a 0,5).

Otra medida que se reportó en el estudio fue la escala BASMI, que mide la movilidad en la columna. Los autores refirieron una diferencia de medias de 0,3 (IC 95 %: -0,1 a 0,8).

La actividad de la enfermedad luego de 24 semanas de seguimiento fue evaluada por la escala BASDAI. El estudio reportó una diferencia de medias de 0,8 (IC 95 %: -0,5 a 2,0).

#### **12.5.3.3 APREMILAST**

En una revisión sistemática AMSTAR 8/11<sup>(12)</sup>, se evaluó la efectividad de los nuevos medicamentos anti-FNT *versus* placebo en pacientes con AP, teniendo en cuenta los desenlaces clínicos en diferentes dosis.

Para evaluar la mejoría clínica de los pacientes, se utilizó la escala ACR 20 a las 16 semanas. Dicha escala fue usada en 4 ensayos clínicos que incluyeron 2016 pacientes. A continuación, se reporta el ACR a las 24 semanas.

Los pacientes expuestos a apremilast en 30 mg alcanzaron un ACR 20 con un RR de 1,98 (IC 95 %: 1,64 a 2,38). Los pacientes expuestos a apremilast en 20 mg alcanzaron un ACR 20 con un RR de 1,70 (IC 95 %: 1,4 a 2,06).

#### **12.5.3.4 METOTREXATO**

Una revisión sistemática 9/11<sup>(34)</sup> evaluó la efectividad de diferentes medicamentos no biológicos para la disminución del dolor en diferentes tipos de artritis, entre ellos, AP y espondilitis anquilosante. Para evaluar el dolor entre los grupos de comparación, se utilizó la EVA luego de 6 meses de tratamiento.

Uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática fue un ensayo realizado por Marzo-Ortega y colaboradores<sup>(27)</sup>, donde se incluyeron pacientes con espondilitis anquilosante, lo que constituye evidencia indirecta de AP de compromiso axial.

En el citado estudio se evaluó infliximab más metotrexato (28 pacientes) *versus* placebo más metotrexato (14 pacientes), durante un período de 30 semanas. En dicho estudio, se midió la actividad de la enfermedad con la escala BASDAI (Scale 0-10)<sup>(29)</sup>. Los autores reportaron una diferencia de medias de -1,14 (IC 95 %: -2,76 a 0,48).

Otro desenlace evaluado por el autor fue la mejoría medida por la ASAS 20. Los autores reportaron un RR de 2,33 (IC 95 %: 0,80 a 6,80). Por último, se evaluó la proporción de pacientes que alcanzó una mejoría del 50 % en la escala BASDAI. Los autores reportaron un RR de 2,50 (IC 95 %: 0,87 a 7,22).

Otro ensayo incluido en la revisión sistemática fue el de Fraser y colaboradores<sup>(36)</sup>, en el que se comparó ciclosporina más metotrexato (38 pacientes) *versus* placebo (34 pacientes) en pacientes con AP. Como desenlaces de interés, se midieron la mejoría del dolor,

la actividad de la enfermedad y la funcionalidad. La mejoría del dolor fue evaluada con la escala EVA. Los autores reportaron una diferencia de medias entre los grupos de 1 ( $p > 0,05$ ). La actividad de la enfermedad global fue evaluada con la escala EVA. Los autores informaron una diferencia de medias entre los grupos de 0,8 ( $p > 0,05$ ). Por último, se midió la funcionalidad por medio de la escala HAQ. Los autores reportaron una diferencia de medias de 0 (cero).

### 12.5.3.5 CICLOSPORINA

Una revisión sistemática 9/11<sup>(34)</sup> evaluó la efectividad de los diferentes medicamentos no biológicos para la disminución del dolor en diferentes tipos de artritis, entre ellos, AP y espondilitis anquilosante.

Uno de los ensayos incluidos en la revisión sistemática fue el de Fraser y colaboradores<sup>(36)</sup>, en el que se comparó ciclosporina más metotrexato (38 pacientes) versus placebo (34 pacientes) en pacientes con AP. Como desenlaces de interés, se midieron la mejoría del dolor, la actividad de la enfermedad y la funcionalidad. La mejoría del dolor fue evaluada con la escala EVA. Los autores reportaron una diferencia de medias entre los grupos de 1 ( $p > 0,05$ ). La actividad de la enfermedad global fue evaluada con la escala EVA. Los autores reportaron una diferencia de medias entre los grupos de 0,8 ( $p > 0,05$ ). Por último, se midió la funcionalidad por medio de la escala HAQ. Los autores informaron una diferencia de medias de 0 (cero).

### 12.5.3.6 AINE EN ESPONDILOAARTRITIS

Una revisión sistemática, realizada por Kroon y colaboradores<sup>(37)</sup>, comparó AINE versus placebo y AINE versus AINE para conocer su efectividad en el manejo del dolor y otros desenlaces clínicos y funcionales en pacientes con espondiloartritis.

#### 12.5.3.6.1 AINE tradicionales versus placebo (piroxicam, meloxicam, ketoprofeno, ximoprofeno y naproxeno)

En la comparación de AINE tradicionales versus placebo, se reportó una diferencia de medias de -16,51 (IC 95 %: -20,84 a -12,17) en la EVA para mejoría del dolor, que favoreció a los AINE tradicionales. Con respecto a las pérdidas de pacientes por eventos adversos, se informó un RR de 0,75 (IC 95 %: 0,46 a 1,21).

También se evaluó el BASDAI (Scale 0-10), reportándose una diferencia de medias de -17,45 (IC 95 %: -23,10 a -11,80), que favoreció a los AINE tradicionales en cuanto a la disminución de la actividad de la en-

fermedad. Por otra parte, se evaluaron los criterios de respuesta al tratamiento a través de la ASAS 20. Los autores reportaron un RR de 2,49 (IC 95 %: 1,94 a 3,18), que favoreció a los AINE para alcanzar la ASAS 20. Otra variable evaluada fue la funcionalidad, por medio de la escala BASFI. Los autores informaron una diferencia de medias de -9,07 (IC 95 %: -13,04 a -5,10), lo que indicó que los AINE favorecen la mejoría en el índice de funcionalidad citado.

En relación con la frecuencia de eventos adversos serios, se reportó un RR de 1,69 (IC 95 %: 0,36 a 7,97) entre los grupos comparados.

#### 12.5.3.6.2 AINE selectivos de COX-2 versus placebo (celecoxib, etoricoxib)

En la comparación de AINE selectivos de COX-2 versus placebo, se reportó una diferencia de medias de -21,68 (IC 95 %: -35,94 a -7,42) en la EVA para mejoría del dolor, que favoreció a los AINE selectivos. Con respecto a las pérdidas de pacientes por eventos adversos, se informó un RR de 2,14 (IC 95 %: 0,36 a 12,56).

También se evaluó el BASDAI (Scale 0-10), reportándose una diferencia de medias de -22 (IC 95 %: -27,44 a -16,56), que favoreció a los AINE selectivos de COX-2 en cuanto a la disminución de la actividad de la enfermedad. Por otra parte, se evaluaron los criterios de respuesta al tratamiento a través de la ASAS 20. Los autores reportaron un RR de 2,51 (IC 95 %: 1,66 a 3,79), que favoreció a los AINE selectivos para alcanzar la ASAS 20. Otra variable evaluada fue la funcionalidad por medio de la escala BASFI. Los autores informaron una diferencia de medias de -13,42 (IC 95 %: -17,35 a -9,49), lo que indicó que los AINE selectivos favorecen la mejoría en el índice de funcionalidad citado. En relación con la frecuencia de eventos adversos serios, se reportó un RR de 0,92 (IC 95 %: 0,14 a 6,21) entre los grupos comparados.

#### 12.5.3.6.3 AINE tradicionales versus AINE selectivos de COX-2 (celecoxib, etoricoxib, naproxeno, ketoprofeno, diclofenaco)

Las variables mejoría del dolor (por EVA), pérdidas de pacientes por eventos adversos serios, disminución de la actividad de la enfermedad (BASDAI), respuesta al tratamiento (ASAS 20), funcionalidad (BASFI) y frecuencia de eventos adversos serios no tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los AINE tradicionales y los AINE selectivos de COX-2.

## 12.6 De la evidencia a las recomendaciones

Dominio	Juicio	Consideraciones
El problema es prioridad	<p>1. No 2. Probablemente no 3. Probablemente sí <b>4. Sí</b></p>	La artritis psoriásica, aunque menos frecuente, es de particular importancia debido al mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes.
Magnitud de los efectos deseables	<p>1. Trivial 2. Pequeña <b>3. Moderada</b> 4. Grande</p>	La medida relativa para los desenlaces de eficacia osciló entre 1,7 y 14,75 en las comparaciones contra placebo.
Magnitud de los efectos indeseables	<p>1. Grande 2. Moderada <b>3. Pequeña</b> 4. Trivial</p>	La magnitud de los eventos adversos y eventos serios para la mayoría de los medicamentos (con excepción del etanercept para eventos adversos) evaluados versus placebo no mostró diferencias significativas entre la proporción de eventos ocurridos.
Balance de los efectos	<p>1. Favorece el comparador 2. Probablemente Favorece el comparador 3. No Favorece ninguna <b>4. Probablemente favorece la intervención</b> 5. Favorece la intervención</p>	<p>El balance de beneficios y daños favorece a los AINE y a la terapia biológica en artritis psoriásica con compromiso axial y a la terapia no biológica en artritis psoriásica con compromiso periférico. Además del impacto funcional y de la frecuencia de efectos adversos, se tuvo en cuenta el efecto en la piel. La dirección y fuerza de cada recomendación refleja el balance de cada escenario clínico.</p>
Calidad global de la evidencia	<p>1. Muy baja 2. Baja <b>3. Moderada</b> 4. Alta</p>	La calidad de la evidencia oscila entre baja y moderada en las diferentes comparaciones. Cada recomendación refleja la calidad subyacente.

Dominio	Juicio	Consideraciones																					
Variación en la preferencia de los pacientes	<p><b>1. Importante</b></p> <p>2. Probablemente importante</p> <p>3. Probablemente no importante</p> <p>4. No importante</p>	Los pacientes manifestaron preferencia por un tratamiento personalizado que maximice el control de la enfermedad y evite los efectos adversos graves. En cada paciente, estos requisitos pueden ser cumplidos por una intervención diferente.																					
Uso de recursos	<p>1. Costos altos</p> <p><b>2. Costos moderados</b></p> <p>3. Impacto no importante</p> <p>4. Ahorros moderados</p> <p>5. Grandes ahorros</p>	Resultados de la encuesta a expertos* (promedio y desviación estándar):																					
		<table> <tbody> <tr> <td>Adalimumab</td><td>3,53</td><td>0,77</td></tr> <tr> <td>Etanercept</td><td>3,21</td><td>0,71</td></tr> <tr> <td>Infliximab</td><td>2,89</td><td>0,88</td></tr> <tr> <td>Ixekizumab</td><td>2,81</td><td>1,05</td></tr> <tr> <td>Secukinumab</td><td>3,32</td><td>0,82</td></tr> <tr> <td>Ustekinumab</td><td>3,79</td><td>0,63</td></tr> <tr> <td>Metotrexato</td><td>4,47</td><td>0,61</td></tr> </tbody> </table>	Adalimumab	3,53	0,77	Etanercept	3,21	0,71	Infliximab	2,89	0,88	Ixekizumab	2,81	1,05	Secukinumab	3,32	0,82	Ustekinumab	3,79	0,63	Metotrexato	4,47	0,61
Adalimumab	3,53	0,77																					
Etanercept	3,21	0,71																					
Infliximab	2,89	0,88																					
Ixekizumab	2,81	1,05																					
Secukinumab	3,32	0,82																					
Ustekinumab	3,79	0,63																					
Metotrexato	4,47	0,61																					
Facilidad de la implementación	<p>1. No</p> <p>2. Probablemente no</p> <p>3. Indeterminado</p> <p><b>4. Probablemente sí</b></p> <p>5. Sí</p>	Resultados de la encuesta a expertos* (promedio y desviación estándar):																					
		<table> <tbody> <tr> <td>Adalimumab</td><td>4,30</td><td>0,86</td></tr> <tr> <td>Etanercept</td><td>4,25</td><td>0,72</td></tr> <tr> <td>Infliximab</td><td>3,42</td><td>1,39</td></tr> <tr> <td>Ixekizumab</td><td>2,56</td><td>1,34</td></tr> <tr> <td>Secukinumab</td><td>3,84</td><td>0,96</td></tr> <tr> <td>Ustekinumab</td><td>4,21</td><td>0,85</td></tr> <tr> <td>Metotrexato</td><td>4,83</td><td>0,38</td></tr> </tbody> </table>	Adalimumab	4,30	0,86	Etanercept	4,25	0,72	Infliximab	3,42	1,39	Ixekizumab	2,56	1,34	Secukinumab	3,84	0,96	Ustekinumab	4,21	0,85	Metotrexato	4,83	0,38
Adalimumab	4,30	0,86																					
Etanercept	4,25	0,72																					
Infliximab	3,42	1,39																					
Ixekizumab	2,56	1,34																					
Secukinumab	3,84	0,96																					
Ustekinumab	4,21	0,85																					
Metotrexato	4,83	0,38																					

\*La encuesta fue realizada durante una reunión del grupo desarrollador, a la que asistieron los reumatólogos.

## REFERENCIAS

1. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii3-8.
2. Wright V. Rheumatism and psoriasis: a re-evaluation. *Am J Med.* 1959;27:454-62.
3. Baker H, Golding DN, Thompson M. Psoriasis and arthritis. *Br Med J.* 1963;2(5371):1527.
4. Blumberg BS, Bunim JJ, Calkins E, Pirani CL, Zvai-fler NJ. ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (TENTATIVE). *Arthritis Rheum.* 1964;7:93-7.
5. Gladman DD. Clinical Features and Diagnostic Considerations in Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(4):569-79. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.003.
6. Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(9):351. doi: 10.1007/s11926-013-0351-1.
7. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(4):545-68. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.001.
8. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-73.
9. Kyle S, Chandler D, Griffiths CE, Helliwell P, Lewis J, McInnes I, et al. Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(3):390-7.
10. Ritchlin CT, Kavanagh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1387-94. doi: 10.1136/ard.2008.094946.
11. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337.
12. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, van der Heijde D, Dougados M, Emery P, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):490-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208466.
13. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):4-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200350.
14. O'Neill T, Silman AJ. Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994;8(2):245-61.
15. Gladman D, Rahman P. Psoriatic arthritis. En: Kelly's Testbook of Rheumatology. 8.a edición. Filadelfia: WB Saunders Co.; 2008. p. 1102-9.
16. Kay L, Perry-James J, Walker D. The prevalence and impact of psoriasis in the primary care population in northeast England. *Arthritis Rheum.* 1999;42:S299.
17. Soriano ER, Rosa J, Velozo E, Schipilberg M, Iamamura PM, Diaz J, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Buenos Aires, Argentina: a 6-year health management organization-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(4):729-34.
18. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(12):1460-8.
19. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(7):441-7.
20. Bond SJ, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(3):370-6.
21. Olivieri I, Barozzi L, Favaro L, Pierro A, de Matteis M, Borghi C, et al. Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 1996;39(9):1524-8.
22. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):188-90.
23. Chalela JG, González C, Castro L. Guías colombianas de psoriasis. Consenso colombiano. Bogotá: Editorial Nomos; 2008. p. 89.
24. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MM, Tanjong Ghogomu E, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;4:CD005468. doi: 10.1002/14651858.CD005468.pub2.
25. Giardina AR, Ferrante A, Ciccia F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and

- safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2010;30(11):1437-40. doi: 10.1007/s00296-009-1157-3.
26. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63(6):1543-51. doi: 10.1002/art.30223.
  27. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, Haugberg G, Hensor E, O'Connor P, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1568-75.
  28. Calin A, Garret S, Whitelock H, Kennedy L, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2281-5.
  29. Landewé R, van Tubergen A. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(7):47. doi: 10.1007/s11926-015-0522-3.
  30. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baralaikos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an interleukin 17-A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N. Eng J Med* 2015;373:2534-48
  31. Maksymowich WP, Landewé R, Tak PP, Ritchlin CJ, Ostergaard M, Mease PJ, et al. Reappraisal of OMERACT 8 draft validation criteria for a soluble biomarker reflecting structural damage endpoints in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and spondyloarthritis: the OMERACT 9 v2 criteria. *J Rheumatol.* 2009;36(8):1785-91.
  32. Lemos LL, de Oliveira Costa J, Almeida AM, Junior HO, Barbosa MM, Kakehasi AM, et al. Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety. *Rheumatol Int.* 2014;34(10):1345-60. doi: 10.1007/s00296-014-3006-2.
  33. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):48-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203696.
  34. Steiman AJ, Pope JE, Thiessen-Philbrook H, Li L, Barnabe C, Kalache F, et al. Non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) im-
  - prove pain in inflammatory arthritis (IA): A systematic literature review of randomized controlled trials. *Rheumatol Int.* 2013;33(5):1105-20.
  35. van Denderen JC, van der Horst-Bruinsma I, Bezemter PD, Dijkmans BAC. Efficacy and safety of mesalazine (Salofalk) in an open study of 20 patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2003;30(7):1558-60.
  36. Fraser AD, van Kuijk AWR, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):859-64.
  37. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, Landewé RB, Buchbinder R, Falzon L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD010952. doi: 10.1002/14651858.CD010952.pub2.

# 13 Consideraciones para la implementación

## 13.1 INTRODUCCIÓN

Este capítulo abarca las recomendaciones generales para el proceso de implementación de la guía de práctica clínica (GPC) en el tratamiento de la psoriasis en Colombia. Una GPC corresponde en sí misma a una tecnología y, por tanto, su implementación debe contemplar el desarrollo de metodologías y técnicas necesarias para llevar a la práctica las recomendaciones de las GPC y que estas sean utilizadas conjuntamente por los prestadores de servicios de salud y por los pacientes para tomar las mejores decisiones en salud (1).

La implementación traslada el conocimiento teórico expresado en las recomendaciones de la GPC a las decisiones que se tomen y a las acciones que se realicen frente a situaciones clínicas definidas, que generalmente implican procesos orientados a modificar comportamientos. Esto requiere involucrar estrategias que permitan reducir la resistencia al cambio a la vez que conjuga las decisiones de tipo administrativo, financiero y educativo que resulten efectivas en la práctica (1).

En el presente capítulo, se resumen aspectos generales y particulares del desarrollo sistemático de la implementación, que pueden servir de base para que los grupos implementadores mejoren la posibilidad de lograr que las recomendaciones incluidas en esta GPC puedan ser utilizadas en la práctica clínica, teniendo en cuenta el contexto para su aplicación.

## 13.2 OBJETIVOS

### 13.2.1 Generales

- Construir el plan de implementación de la GPC en el tratamiento de la psoriasis en Colombia.
- Definir estrategias de implementación para la GPC en el tratamiento de la psoriasis en Colombia.
- Facilitar las herramientas para el proceso de implementación de las recomendaciones propuestas por la GPC en el tratamiento de la psoriasis en Colombia.

### 13.2.2 De la implementación

- Priorizar las recomendaciones para implementar la GPC en el tratamiento de la psoriasis en Colombia.
- Identificar posibles barreras y facilitadores para la implementación de las recomendaciones priorizadas de la GPC en el tratamiento de la psoriasis en Colombia.
- Proporcionar estrategias de solución a las barreras identificadas y potenciación de facilitadores para la implementación de la GPC en el tratamiento de la psoriasis en Colombia.
- Fomentar el uso de un sistema de seguimiento, evaluación y control, que permita identificar tendencias y valorar el impacto en salud con la implementación de la GPC en el tratamiento de la psoriasis en Colombia.

El presente plan de implementación se propone para un período de 3 años, dado que los contenidos de la GPC para el tratamiento de la psoriasis en Colombia deben actualizarse periódicamente, de acuerdo con las dinámicas de generación de nueva evidencia científica y los procesos propios de la gestión del sistema de salud colombiano.

## 13.3 PRIORIZACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES PARA TRAZAR EL PLAN DE IMPLEMENTACIÓN

Dada la cantidad de recomendaciones que una GPC puede contener, se debe realizar un ejercicio de priorización de estas para enfocar el proceso de implementación; el número de recomendaciones que se priorizan varía de acuerdo con la GPC y las circunstancias particulares (2).

Para facilitar el proceso de implementación de la GPC, la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el*

Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano propone utilizar la herramienta n.º 13 (**Anexo 1**), que prioriza las recomendaciones que servirán de referencia para evaluar la trazabilidad de la implemen-

tación de la GPC para el tratamiento de la psoriasis en Colombia. Se identificaron las recomendaciones trazadoras, que se presentan en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Priorización de las recomendaciones para implementar la guía de práctica clínica

9 	<b>Se sugiere la combinación de calcipotriol más PUVA para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada a grave.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)</i>
14 	<b>Se recomienda el uso de terapia biológica en adultos con psoriasis moderada a grave en quienes las terapias sistémicas no biológicas hayan fallado o estén contraindicadas.</b>  Los esquemas indicados a partir de la evidencia evaluada son, en orden alfabético: adalimumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab y ustekinumab.  <i>(Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja)</i>
15 	<b>Se sugiere la combinación de biológicos anti-FNT y metotrexato en los pacientes con psoriasis moderada a grave en quienes se evidencia artritis psoriásica concomitante o falla primaria o secundaria.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i>
16 	<b>Se sugiere la combinación de fototerapia UVB con etanercept o ustekinumab en los pacientes con psoriasis moderada a grave en quienes se evidencia falla secundaria.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i>
23 	<b>Se sugiere el uso de etanercept o ixekizumab como tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo grave y que no responde al tratamiento tópico.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)</i>

32	<b>Se sugiere el uso de ciclosporina, acitretín o metotrexato para el tratamiento de la psoriasis ungueal grave en adultos.</b>  <b>Nota: en todo el mundo, el etretinato fue reemplazado por su metabolito activo, el acitretín. Sin embargo, no hay estudios del uso específico del acitretín en psoriasis en uñas.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)</i>
37	<b>Se sugiere el uso de la combinación de acitretín más PUVA en el manejo de la psoriasis pustulosa palmoplantar.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja)</i>
42	<b>Se sugiere el uso de terapias biológicas y los baños de PUVA como terapias de tercera línea en gestantes, considerando el equilibrio riesgo-beneficio según cada paciente.</b>  <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja)</i>
61	<b>Se sugiere el uso de etanercept como tratamiento biológico para el manejo de la psoriasis moderada a grave en niños entre los 6 y 17 años en quienes la terapia no biológica sistémica haya fallado o esté contraindicada.</b>  <b>Notas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La dosis indicada es de 0,8 mg/kg (máximo 50 mg) semanales por vía subcutánea.</li> <li>• Se debe evaluar la eficacia del tratamiento a las 12 semanas, y según la respuesta clínica, se decidirá un posible cambio de terapia.</li> </ul> <i>(Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada)</i>

FNT: factor de necrosis tumoral; PUVA; fototerapia ultravioleta A combinada con psoraleno; UVB: ultravioleta B.

## 13.4 ANÁLISIS DE LAS BARRERAS Y DE LOS FACILITADORES

Después del análisis que se realizó derivado de la herramienta n.º 13, se identificaron las barreras y los facilitadores para la implementación de cada una de las recomendaciones trazadoras, los cuales se enuncian en la **Tabla 2**.

**Tabla 2.** Identificación de barreras y facilitadores

Recomendaciones priorizadas	Barreras	Facilitadores
R 9: se sugiere la combinación de calcipotriol más PUVA para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada a grave.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conocimiento limitado en patologías de la piel por los médicos generales, que afecta la experticia para diagnósticos diferenciales de la psoriasis y la adecuada remisión a dermatología.</li> <li>• Insuficiente oferta de servicio de la consulta especializada de dermatología y concentración en ciudades principales, que restringe el manejo oportuno de la psoriasis para usuarios de regiones aisladas.</li> <li>• Prolongados trámites de autorización de servicios de salud por las entidades administradoras de planes de beneficio, que afectan la continuidad en la atención.</li> <li>• Deficiencias en el proceso de referencia y contrarreferencia de usuarios con diagnóstico de psoriasis.</li> <li>• Dificultad de acceso a cámaras de fototerapia y tratamiento farmacológico sistémico en zonas aisladas y dispersas (por ejemplo: PUVA).</li> <li>• Calcipotriol o calcipotrieno: medicamento análogo de la vitamina D; no se identifica como incluido en el plan de beneficios con cargo a la UPC.</li> <li>• Arraigo terapéutico y desconocimiento de la práctica profesional basada en evidencia por parte de los profesionales de salud.</li> <li>• Factores culturales e idiosincráticos que afectan la adherencia de los usuarios al tratamiento.</li> <li>• Ausencia de un sistema de información que permita la identificación, la vigilancia y el seguimiento periódico de los usuarios con diagnóstico de psoriasis.</li> <li>• Falta de diseño e implementación de la RIAS específica de la psoriasis, con persistencia de la atención fragmentada, que repercute en la continuidad y oportunidad en la atención de los usuarios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procedimiento incluido en el plan de beneficios con cargo a la UPC: fototerapias - CUPS 9983. De manera específica: PUVA CUPS 998302, fotoferesis terapéutica (fotoquimioterapia: psoriasis, vitíligo, linfomas).</li> <li>• Metoxaleno (psoraleno): código ATC D05BA02. Medicamento incluido en el plan de beneficios con cargo a la UPC.</li> <li>• La optimización de recursos mediante la potencial estandarización de la práctica profesional.</li> <li>• La proclamación de la política integral de atención en salud que establece el diseño del modelo de atención integral con enfoque de gestión de riesgo, factor favorable para la atención de los usuarios con psoriasis, principalmente los residentes en regiones aisladas con dificultad de acceso a los servicios de dermatología y continuidad en el tratamiento.</li> <li>• La definición de la RIAS para población con riesgo o presencia de trastornos degenerativos, neuropatías y autoinmunes, como priorizada para la gestión de grupos de riesgo en Colombia, en la cual se incluye la psoriasis.</li> <li>• Bajo costo de la terapia combinada: calcipotriol más PUVA, en comparación con otras opciones terapéuticas.</li> </ul>

Recomendaciones priorizadas	Barreras	Facilitadores
R 14: se sugiere la combinación de biológicos anti-FNT y metotrexato en los pacientes con psoriasis moderada a grave en quienes se evidencia artritis psoriásica concomitante o falla primaria o secundaria.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitada experticia en los profesionales de la salud para el manejo de la terapia biológica combinada.</li> <li>• Prolongados trámites de autorización de servicios de salud por las entidades administradoras de planes de beneficio, que afectan la continuidad y oportunidad en la atención.</li> <li>• Alto costo de la terapia biológica.</li> <li>• Los potenciales riesgos de infecciones asociadas con la supresión por terapia biológica pueden afectar la adherencia al tratamiento por los usuarios.</li> <li>• El reporte de alertas de seguridad de agencias reguladoras de medicamentos nacionales e internacionales por eventos adversos relacionados con el uso de inhibidores del FNT (linfoma y otros cánceres asociados con el uso de estos medicamentos en niños y adolescentes) restringe su uso.</li> <li>• Arraigo terapéutico y desconocimiento de la práctica profesional basada en evidencia por parte de los profesionales de salud.</li> <li>• El uso de terapia biológica requiere el entrenamiento de los pacientes y cuidadores para la autoaplicación de medicamentos.</li> <li>• Factores culturales e idiosincráticos que afectan la adherencia de los usuarios al tratamiento.</li> <li>• Ausencia de un sistema de información que permita la identificación, la vigilancia y el seguimiento periódico de los usuarios con artritis psoriásica y fallas en el tratamiento de la psoriasis.</li> <li>• Insuficiente oferta de servicio de la consulta especializada de dermatología y concentración en ciudades principales, que restringe el manejo oportuno de la psoriasis para usuarios de regiones aisladas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metotrexato: medicamento incluido en el plan de beneficios con cargo a la UPC: código ATC L01BA01.</li> <li>• Los inhibidores del FNT, indicados para el tratamiento de la artritis psoriásica, tienen registro sanitario Invima y están incluidos en el plan de beneficios con cargo a la UPC; tales como: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infliximab: código ATC L04AB02.</li> <li>- Etanercept: código ATC L04AB01.</li> <li>- Adalimumab: código ATC L04AB04.</li> <li>- Golimumab: código ATC L04AB06.</li> <li>- Certolizumab pegol: código ATC L04AB05.</li> </ul> </li> <li>• La optimización de recursos mediante la potencial estandarización de la práctica profesional.</li> <li>• La proclamación de la política integral de atención en salud, que establece el diseño del modelo de atención integral con enfoque de gestión de riesgo. Factor favorable para la atención de los usuarios con psoriasis, principalmente los residentes en regiones aisladas con dificultad de acceso al servicio de dermatología y continuidad en el tratamiento.</li> <li>• La definición de la RIAS para población con riesgo o presencia de trastornos degenerativos, neuropatías y autoinmunes, como priorizada en la gestión de grupos de riesgo en Colombia, que incluye la psoriasis.</li> </ul>

Recomendaciones priorizadas	Barreras	Facilitadores
R 15: se sugiere la combinación de fototerapia UVB con etanercept o ustekinumab en los pacientes con psoriasis moderada a grave en quienes se evidencia falla secundaria.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ustekinumab: inmunomodulador, inhibidor de interleucinas, no incluido en planes de beneficio con cargo a la UPC.</li> <li>• El reporte de alarma de agencias reguladoras de medicamentos por el riesgo de dermatitis exfoliativa y psoriasis eritrodérmica asociado con el uso de ustekinumab restringe su uso.</li> <li>• Limitada experticia en los profesionales de la salud para el manejo de la terapia combinada con fototerapias e inhibidores de interleucinas o terapia biológica.</li> <li>• Alto costo del ustekinumab (solución inyectable).</li> <li>• Falta de acceso a cámaras de fototerapia y tratamiento farmacológico sistémico en zonas aisladas y dispersas (por ejemplo, PUVA).</li> <li>• Los potenciales riesgos de infecciones asociadas con la supresión por terapia biológica pueden afectar la adherencia de los usuarios al tratamiento.</li> <li>• El reporte de alertas de seguridad de agencias reguladoras de medicamentos nacionales e internacionales por eventos adversos relacionados con el uso de inhibidores del FNT (linfoma y otros cánceres asociados con el uso de estos medicamentos en niños y adolescentes) restringe su uso.</li> <li>• Arraigo terapéutico y desconocimiento de la práctica profesional basada en evidencia por parte de los profesionales de salud.</li> <li>• Factores culturales e idiosincráticos que afectan la adherencia de los usuarios al tratamiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procedimiento incluido en el plan de beneficios con cargo a la UPC: fototerapias - CUPS 9983. De manera específica: PUVA CUPS 998302. Fotoferesis terapéutica (fotoquimioterapia: psoriasis, vitíligo, linfomas).</li> <li>• La optimización de recursos mediante la potencial estandarización de la práctica profesional.</li> <li>• La proclamación de la política integral de atención en salud que establece el diseño del modelo de atención integral con enfoque de gestión de riesgo. Factor favorable para la atención de los usuarios con psoriasis, principalmente los residentes en regiones aisladas con dificultad de acceso al servicio de dermatología y continuidad en el tratamiento.</li> </ul>
R 16: se recomienda el uso de terapia biológica en adultos con psoriasis moderada a grave en quienes las terapias sistémicas no biológicas hayan fallado o estén contraindicadas. Los esquemas indicados con base en la evidencia evaluada son, en orden alfabético: adalimumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab y ustekinumab.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adalimumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab y ustekinumab: inmunomoduladores, inhibidores de interleucinas, no incluidos en los planes de beneficio con cargo a la UPC.</li> <li>• Limitada experticia en los profesionales de la salud para el manejo de la terapia biológica.</li> <li>• El reporte de alarma de agencias reguladoras de medicamentos por el riesgo de dermatitis exfoliativa y psoriasis eritrodérmica asociado con el uso de ustekinumab restringe su uso y el de los otros inhibidores de interleucinas disponibles en el país.</li> <li>• Ixekizumab: medicamento con registro sanitario reciente para Colombia (octubre de 2017), factor directamente relacionado con la poca experiencia en su uso por los profesionales de salud del país.</li> <li>• Los potenciales riesgos de infecciones asociadas con la supresión por terapia biológica pueden afectar la adherencia de los usuarios al tratamiento.</li> <li>• Arraigo terapéutico y desconocimiento de la práctica profesional basada en evidencia por parte de los profesionales de salud.</li> <li>• El uso de terapia biológica requiere entrenamiento de los pacientes y cuidadores para la autoaplicación de medicamentos.</li> <li>• Factores culturales e idiosincráticos que afectan la adherencia de los usuarios al tratamiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La optimización de recursos mediante la potencial estandarización de la práctica profesional.</li> <li>• La proclamación de la política integral de atención en salud, que establece el diseño del modelo de atención integral con enfoque de gestión de riesgo, factor favorable para la atención de los usuarios con psoriasis, principalmente los residentes en regiones aisladas con dificultad de acceso al servicio de dermatología y continuidad en el tratamiento.</li> </ul>

Recomendaciones priorizadas	Barreras	Facilitadores
R 20: se sugiere el uso de etanercept o ixekizumab como tratamiento de la psoriasis grave del cuero cabelludo, que no responde a tratamiento tópico.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etanercept e ixekizumab: inmunomodulador, inhibidor de interleucinas, no incluido en el plan de beneficios con cargo a la UPC.</li> <li>• Ixekizumab: medicamento con registro sanitario reciente para Colombia (octubre de 2017), factor directamente relacionado con la poca experiencia en su uso por los profesionales de salud del país.</li> <li>• Insuficiente oferta de servicio de la consulta especializada de dermatología y concentración en ciudades principales, que restringe el manejo oportuno de la psoriasis en usuarios de regiones aisladas.</li> <li>• Prolongados trámites de autorización de servicios de salud por las entidades administradoras de planes de beneficio, que afectan la continuidad y oportunidad en la atención.</li> <li>• Los potenciales riesgos de infecciones asociadas con la supresión por terapia biológica pueden afectar la adherencia de los usuarios al tratamiento.</li> <li>• Limitada experiencia de los profesionales de la salud para el manejo de la terapia biológica combinada.</li> <li>• Alto costo de la terapia biológica.</li> <li>• Arraigo terapéutico y desconocimiento de la práctica profesional basada en evidencia por parte de los profesionales de salud.</li> <li>• El uso de terapia biológica requiere entrenamiento de los pacientes y cuidadores para la autoaplicación de medicamentos.</li> <li>• Factores culturales e idiosincráticos que afectan la adherencia de los usuarios al tratamiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La optimización de recursos mediante la potencial estandarización de la práctica profesional.</li> <li>• La proclamación de la política integral de atención en salud, que establece el diseño del modelo de atención integral con enfoque de gestión de riesgo, factor favorable para la atención de los usuarios con psoriasis, principalmente los residentes en regiones aisladas con dificultad de acceso al servicio de dermatología y continuidad en el tratamiento.</li> <li>• La definición de la RIAS para población con riesgo o presencia de trastornos degenerativos, neuropatías y autoinmunes, como priorizada en la gestión de grupos de riesgo en Colombia, que incluye la psoriasis.</li> </ul>
R 27: se sugiere el uso de ciclosporina, acitretín o metotrexato, para el tratamiento de la psoriasis ungular grave en adultos.  Nota: el etretinato fue reemplazado en el mundo por su metabolito activo, el acitretín. No obstante, no hay estudios del uso específico de acitretín en psoriasis en uñas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El acitretín, en remplazo del etretinato, es el medicamento no identificado como incluido en el plan de beneficios con cargo a la UPC.</li> <li>• Ditranol o antralina: no se identifica registro sanitario para Colombia, ni inclusión en el plan de beneficio con cargo a la UPC.</li> <li>• Conocimiento limitado en patologías de la piel por los médicos generales, que afecta la experticia para diagnósticos diferenciales de la psoriasis y la adecuada remisión a dermatología.</li> <li>• Insuficiente oferta de servicio de la consulta especializada de dermatología y concentración en ciudades principales, que restringe el manejo oportuno de la psoriasis en usuarios de regiones aisladas.</li> <li>• Prolongados trámites de autorización de servicios de salud por las entidades administradoras de planes de beneficio, que afectan la continuidad en la atención.</li> <li>• Deficiencias en el proceso de referencia y contrarreferencia de usuarios con diagnóstico de psoriasis.</li> <li>• Arraigo terapéutico y desconocimiento de la práctica profesional basada en evidencia por parte de los profesionales de salud.</li> <li>• Factores culturales e idiosincráticos que afectan la adherencia de los usuarios al tratamiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciclosporina: código ATC Lo4AD01. Medicamento incluido en el plan de beneficios con cargo la UPC.</li> <li>• Metotrexato: medicamento incluido en el plan de beneficios con cargo a la UPC. Código ATC Lo1BA01.</li> <li>• La proclamación de la política integral de atención en salud que establece el diseño del modelo de atención integral con enfoque de gestión de riesgo. Factor favorable para la atención de los usuarios con psoriasis, principalmente los residentes en regiones aisladas con dificultad de acceso a los servicios de dermatología y continuidad en el tratamiento.</li> <li>• La definición de la RIAS para población con riesgo o presencia de trastornos degenerativos, neuropatías y autoinmunes, como priorizada para la gestión de grupos de riesgo en Colombia, en la cual se incluye la psoriasis.</li> </ul>

Recomendaciones priorizadas	Barreras	Facilitadores
<p>R 32: se sugiere el uso de la combinación de acitretín más PUVA en el manejo de la psoriasis pustulosa palmoplantar.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acitretín: medicamento no identificado como incluido en el plan de beneficios con cargo a la UPC.</li> <li>• Conocimiento limitado en patologías de la piel por los médicos generales, que influye en la experticia para diagnósticos diferenciales de la psoriasis y la adecuada remisión a dermatología.</li> <li>• Prolongados trámites de autorización de servicios de salud por las entidades administradoras de planes de beneficio de salud, que afectan la continuidad y oportunidad en la atención.</li> <li>• Falta de acceso a cámaras de fototerapia y tratamiento farmacológico sistémico en zonas aisladas y dispersas (por ejemplo, PUVA).</li> <li>• Arraigo terapéutico y desconocimiento de la práctica profesional basada en evidencia por parte de los profesionales de salud.</li> <li>• Factores culturales e idiosincráticos que afectan la adherencia de los usuarios al tratamiento.</li> <li>• Falta de diseño e implementación de la RIAS específica de psoriasis con persistencia de atención fragmentada, que afecta la continuidad y oportunidad en la atención de los usuarios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procedimiento incluido en el plan de beneficios con cargo a la UPC: fototerapias - CUPS 9983. De manera específica: PUVA CUPS 998302. Fotoferesis terapéutica (fotoquimioterapia: psoriasis, vitíligo, linfomas).</li> <li>• La optimización de recursos mediante la potencial estandarización de la práctica profesional.</li> <li>• La proclamación de la política integral de atención en salud, que establece el diseño del modelo de atención integral con enfoque de gestión de riesgo. Factor favorable para la atención de los usuarios con psoriasis, principalmente los residentes en regiones aisladas con dificultad de acceso a los servicios de dermatología y continuidad en el tratamiento.</li> <li>• Bajo costo de la terapia combinada: calcipotriol más PUVA, en comparación con otras opciones terapéuticas.</li> </ul>
<p>R 37: se sugiere el uso de terapias biológicas y los baños de PUVA como terapias de tercera línea en gestantes, considerando el equilibrio riesgo-beneficio según cada paciente.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitada experticia en los profesionales de la salud para el manejo de la terapia combinada de fototerapias con terapia biológica y, específicamente, en mujeres gestantes.</li> <li>• Factores culturales e idiosincráticos, que afectan la adherencia al tratamiento de mujeres gestantes con diagnóstico de psoriasis.</li> <li>• Alto costo de la terapia biológica.</li> <li>• Falta de acceso a cámaras de fototerapia y tratamiento farmacológico sistémico en zonas aisladas y dispersas (por ejemplo, PUVA).</li> <li>• Inhibidores de interleucinas no incluidos en los planes de beneficios con cargo a la UPC.</li> <li>• Los potenciales riesgos de infecciones asociadas con la supresión por terapia biológica pueden afectar la adherencia de los usuarios al tratamiento.</li> <li>• El reporte de alertas de seguridad de agencias reguladoras de medicamentos nacionales e internacionales por eventos adversos relacionados con el uso de inhibidores del FNT (linfoma y otros cánceres asociados con el uso de estos medicamentos en niños y adolescentes) restringe su uso.</li> <li>• Arraigo terapéutico y desconocimiento de la práctica profesional basada en evidencia por parte de los profesionales de salud.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procedimiento incluido en el plan de beneficios con cargo a la UPC: fototerapias - CUPS 9983. De manera específica: PUVA CUPS 998302. Fotoferesis terapéutica (fotoquimioterapia: psoriasis, vitíligo, linfomas).</li> <li>• La optimización de recursos mediante la potencial estandarización de la práctica profesional.</li> <li>• La proclamación de la política integral de atención en salud, que establece el diseño del modelo de atención integral con enfoque de gestión de riesgo. Factor favorable para la atención de los usuarios con psoriasis, principalmente los residentes en regiones aisladas con dificultad de acceso a los servicios de dermatología y continuidad en el tratamiento.</li> </ul>

Recomendaciones priorizadas	Barreras	Facilitadores
<p>R 56: se sugiere el uso de etanercept como tratamiento biológico para el manejo de la psoriasis moderada a grave en niños entre los 4 y 17 años en quienes la terapia no biológica sistémica haya fallado o esté contraindicada.</p> <p>Nota: la dosis indicada es 0,8 mg/kg (máximo 50 mg) semanales, por vía subcutánea. Se debe evaluar la eficacia del tratamiento a las 12 semanas; según la respuesta clínica, se decidirá un posible cambio de terapia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Etanercept inmunomodulador, inhibidor de interleucinas, no incluido en el plan de beneficios con cargo a la UPC.</li> </ul> <p>El reporte de alertas de seguridad de agencias reguladoras de medicamentos nacionales e internacionales por eventos adversos relacionados con el uso de inhibidores del FNT (linfoma y otros cánceres asociados con el uso de estos medicamentos en niños y adolescentes) restringe su uso.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Los potenciales riesgos de infecciones asociadas con la supresión por terapia biológica pueden afectar la adherencia de los usuarios al tratamiento.</li> <li>Insuficiente oferta de servicio de consulta especializada de dermatología para niños y adolescentes, con concentración en ciudades principales, que afecta el diagnóstico y tratamiento oportuno de la psoriasis en usuarios de regiones aisladas.</li> <li>Prolongados trámites de autorización de servicios de salud por las entidades administradoras de planes de beneficio de salud, que afectan la continuidad y oportunidad en la atención.</li> <li>Deficiencias en el proceso de referencia y contrarreferencia de usuarios con diagnóstico de psoriasis.</li> <li>Alto costo de la terapia biológica.</li> <li>Arraigo terapéutico y desconocimiento de la práctica profesional basada en evidencia por parte de los profesionales de salud.</li> <li>El uso de terapia biológica requiere entrenamiento de los pacientes y cuidadores para la autoaplicación de medicamentos.</li> <li>Factores culturales e idiosincráticos que afectan la adherencia de los usuarios al tratamiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La optimización de recursos mediante la potencial estandarización de la práctica profesional.</li> <li>La proclamación de la política integral de atención en salud, que establece el diseño del modelo de atención integral con enfoque de gestión de riesgo. Factor favorable para la atención de los usuarios con psoriasis, principalmente los residentes en regiones aisladas con dificultad de acceso a los servicios de dermatología y continuidad en el tratamiento.</li> <li>La definición de la RIAS para población con riesgo o presencia de trastornos degenerativos, neuropatías y autoinmunes, como priorizada para la gestión de grupos de riesgo en Colombia, en la cual se incluye la psoriasis.</li> </ul>

FNT: factor de necrosis tumoral; PUVA: fototerapia ultravioleta A combinada con psoraleno; RIAS: ruta integral de atención en salud; UPC: unidad de pago por capitación; UVB: ultravioleta B.

## 13.5 FASES DE LA IMPLEMENTACIÓN

Los términos definidos en el proceso de implementación se basan en las definiciones más frecuentemente referenciadas en la literatura especializada<sup>(3)</sup> y pueden describirse en 4 fases, no necesariamente secuenciales; así mismo, según el contexto, se pueden realizar todas o algunas de ellas<sup>(4)</sup>. A continuación, se definen cada una de estas fases:

- Difusión: se refiere a los procesos de distribución de la información. La distribución de la GPC, por lo general, se desarrolla de forma pasiva, por medios clásicos, como la utilización de medios masivos de comunicación, para la presentación de la guía y sus recomendaciones, reuniones o eventos formales de presentación a nivel nacional, regional, local o institucional, diseño de portales de internet para consulta libre, envío de copias impresas a los actores interesados, entre otros<sup>(5)</sup>.
- Divulgación: se refiere a la comunicación y el desarrollo de actividades que buscan mejorar el conocimiento o las habilidades de los usuarios blanco de la guía (prestadores de servicio y pacientes)<sup>(5)</sup>.
- Implementación: es un proceso más activo que los dos anteriormente enunciados. El objetivo de esta fase es trasladar las recomendaciones contenidas en la GPC al proceso de prestación de servicios de salud. Implica estrategias de comunicación efectiva, junto con estrategias y actividades orientadas a la identificación y el manejo de las dificultades o barreras del entorno local, con el fin de poner en marcha las recomendaciones propuestas en la guía<sup>(5)</sup>.
- Adopción: se refiere a la decisión de cambiar la práctica clínica en la misma dirección de las recomendaciones de la GPC. Por lo general, esta decisión involucra al ente rector en diferentes niveles de acción del sistema de salud (institucional, entidad territorial y nacional). El efecto final de este proceso se verá reflejado en la utilización de las recomendaciones por los usuarios, entendiéndose como *usuarios* a los pacientes, cuidadores y prestadores de servicios de salud<sup>(5)</sup>.

## 13.6 SELECCIÓN DE HERRAMIENTAS DE IMPLEMENTACIÓN Y ACTIVIDADES DE DISEMINACIÓN

Se ha identificado la necesidad de desarrollar diversos tipos de herramientas de apoyo al proceso de implementación. Las estrategias de implementación son procesos sistemáticos, actividades y recursos, que son utilizados para integrar intervenciones dentro de los escenarios de práctica usuales<sup>(6)</sup>. Estas herramientas deben ser específicas para cada guía, deben ser diseñadas y consideradas dentro del plan de implementación y deben acompañar los procesos de difusión y diseminación. Se han analizado las diferentes estrategias de implementación referidas en la literatura, sugiriendo que existen algunas estrategias que son más efectivas que otras<sup>(7)</sup>.

Una vez se han identificado las barreras y facilitadores de la implementación, se seleccionan las estrategias de diseminación más adecuadas de acuerdo con los recursos humanos, técnicos y económicos<sup>(1)</sup>. A continuación, se presentan algunas estrategias que deben tenerse en cuenta según las barreras y los facilitadores identificados:

- Educación médica continuada.
- Distribución de materiales educativos.
- Reuniones educativas interactivas.
- Sistemas electrónicos de apoyo a la toma de decisiones.
- Medios de comunicación masivos y estrategias de difusión.
- Auditoría, retroalimentación y revisión por pares.
- Sistemas de apoyo, recordatorios.
- Combinación de múltiples estrategias.

## 13.7 SELECCIÓN DE LOS MECANISMOS DE EVALUACIÓN Y CONTROL

Al margen de los indicadores de implementación de la guía propios del sistema colombiano de salud, y de los posibles indicadores a desarrollar en una ruta integral de atención para los pacientes con psoriasis, en la **Tabla 3** se propone un grupo de indicadores de seguimiento clínico para la evaluación y el control de la implementación de las recomendaciones de la GPC para el tratamiento de la psoriasis en Colombia.

Tabla 3. Indicadores del proceso de implementación

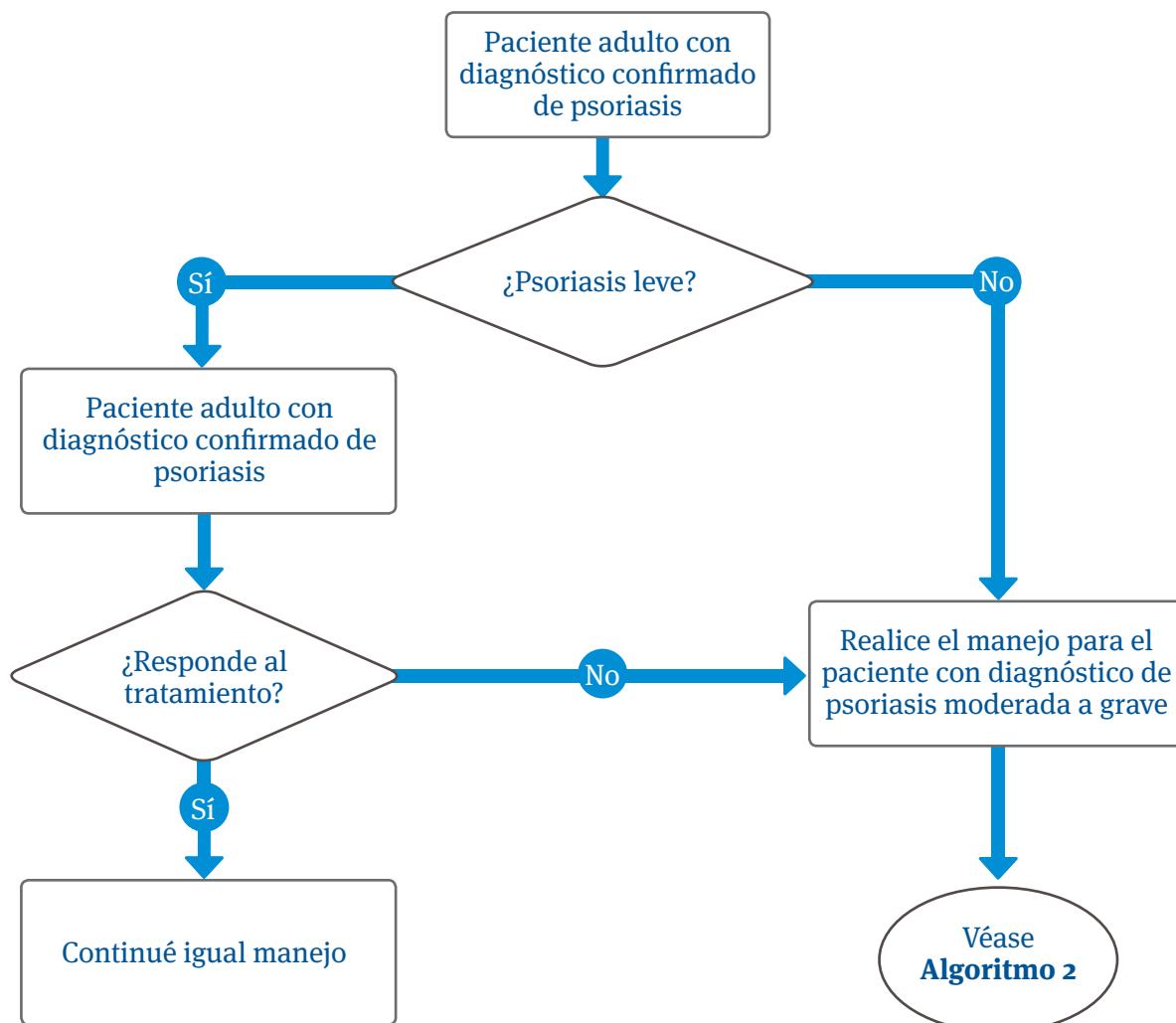
Recomendación	Nombre del indicador	Tipo de indicador	Definición	Numerador	Denominador	Objetivo	Periodicidad	Unidad de medida	Fuente
R9: se sugiere la combinación de calcipotriol más PUVA para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada a grave.	Porcentaje de uso del calcipotriol más PUVA para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada a grave.	Proceso	Evaluá la implementación de la combinación de calcipotriol más PUVA para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada a grave.	Número de pacientes adultos con psoriasis moderada a grave que usan la combinación de calcipotriol más PUVA.	Total de pacientes adultos con psoriasis moderada a grave que iniciaron el tratamiento.	Monitorizar las acciones dirigidas a disminuir la variabilidad en la práctica profesional y la optimización de los recursos en el manejo inicial de pacientes adultos con psoriasis moderada a grave.	Semestral	Porcentaje	Registros clínicos de la IPS
R20: se sugiere el uso de etanercept o ixekizumab como tratamiento de la psoriasis grave del cuero cabelludo que no responde a tratamiento topical.	Proporción de pacientes que reciben etanercept o ixekizumab para el tratamiento de la psoriasis grave del cuero cabelludo que no responde al tratamiento topical.	Proceso	Evaluá la implementación de la escala terapéutica con etanercept o ixekizumab para el tratamiento de la psoriasis grave del cuero cabelludo cuando no responde al tratamiento topical.	Número de pacientes que reciben etanercept o ixekizumab para el tratamiento de la psoriasis grave del cuero cabelludo cuando no responden al tratamiento topical.	Total de pacientes con psoriasis grave del cuero cabelludo.	Evaluá la estandarización y optimización de los recursos en el manejo de los pacientes con psoriasis grave del cuero cabelludo.	Semestral	Porcentaje	Registros clínicos de la IPS
R56: se sugiere el uso de etanercept como tratamiento biológico para el manejo de la psoriasis moderada a grave en niños entre los 4 y 17 años, en quienes la terapia no biológica sistémica haya fallado o esté contraindicada.	Porcentaje de uso de etanercept para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave en niños entre los 4 y 17 años, en quienes la terapia no biológica sistémica haya fallado o esté contraindicada.	Proceso	Evaluá la implementación del uso de etanercept para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave en niños entre los 4 y 17 años, en quienes la terapia no biológica sistémica haya fallado o esté contraindicada.	Número de niños entre los 4 y 17 años con psoriasis moderada a grave en quienes la terapia no biológica sistémica haya fallado o esté contraindicada.	Total de niños entre los 4 y 17 años con psoriasis moderada a grave en quienes la terapia no biológica sistémica haya fallado o esté contraindicada.	Evaluá la estandarización y optimización de los recursos en el manejo de pacientes pediátricos con psoriasis moderada a grave, en quienes la terapia no biológica sistémica haya fallado o esté contraindicada.	Semestral	Porcentaje	Registros clínicos de la IPS
Nota: la dosis indicada es 0,8 mg/kg (máximo 50 mg) semanales, por vía subcutánea. Se debe evaluar la eficacia del tratamiento a las 12 semanas; según la respuesta clínica, se decidirá un posible cambio de terapia.									

## 13.8 FLUJOGRAMAS

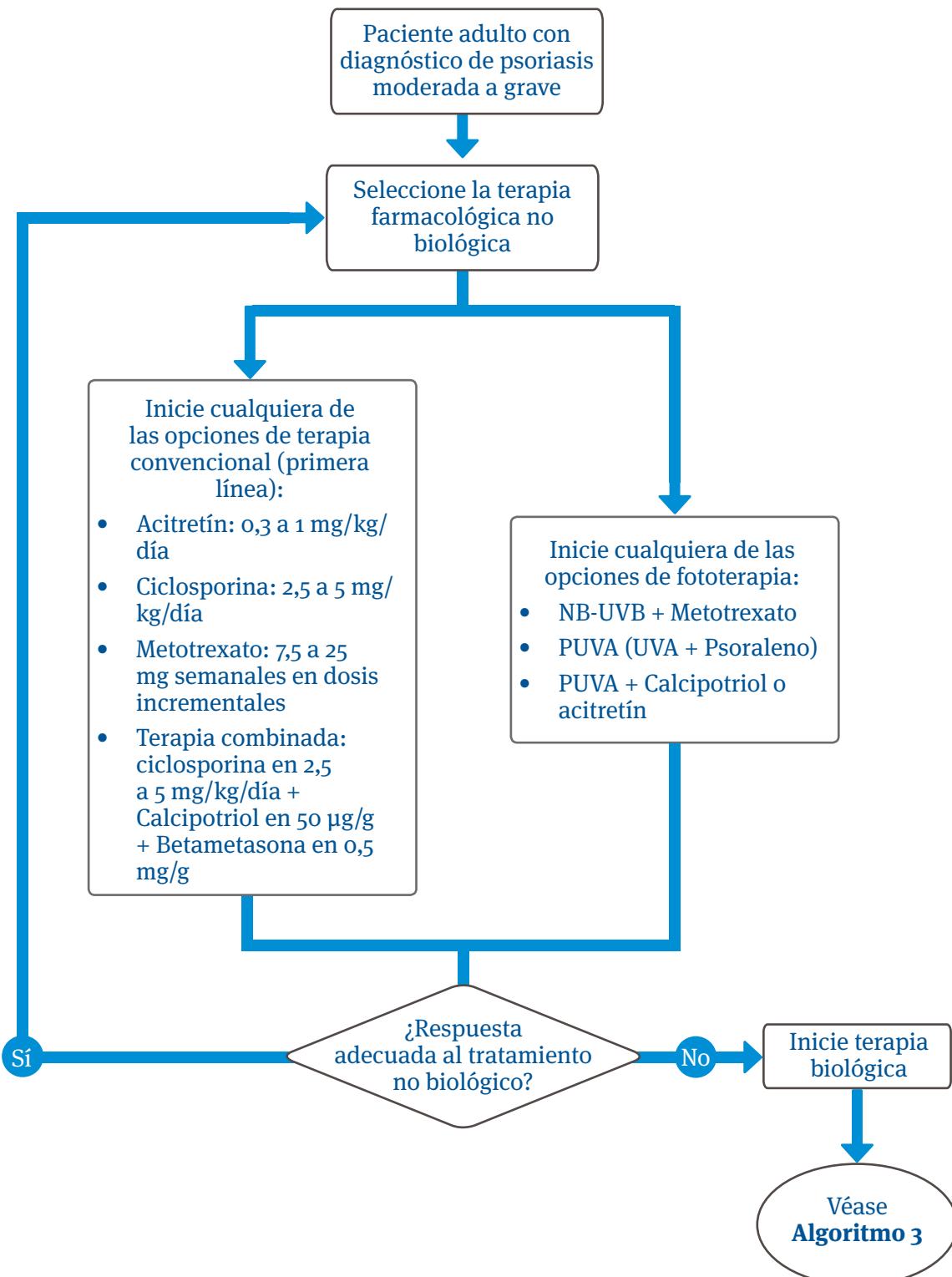
Existen herramientas de apoyo para la implementación de las recomendaciones, que facilitan a cada uno de los actores del sistema el proceso de implementación, como lo son los flujogramas, las herramientas

de impacto presupuestal, las hojas de evidencias o los aplicativos móviles, entre otros. A continuación, se presentan los flujogramas construidos a partir de las recomendaciones formuladas en la GPC para el tratamiento de la psoriasis en Colombia.

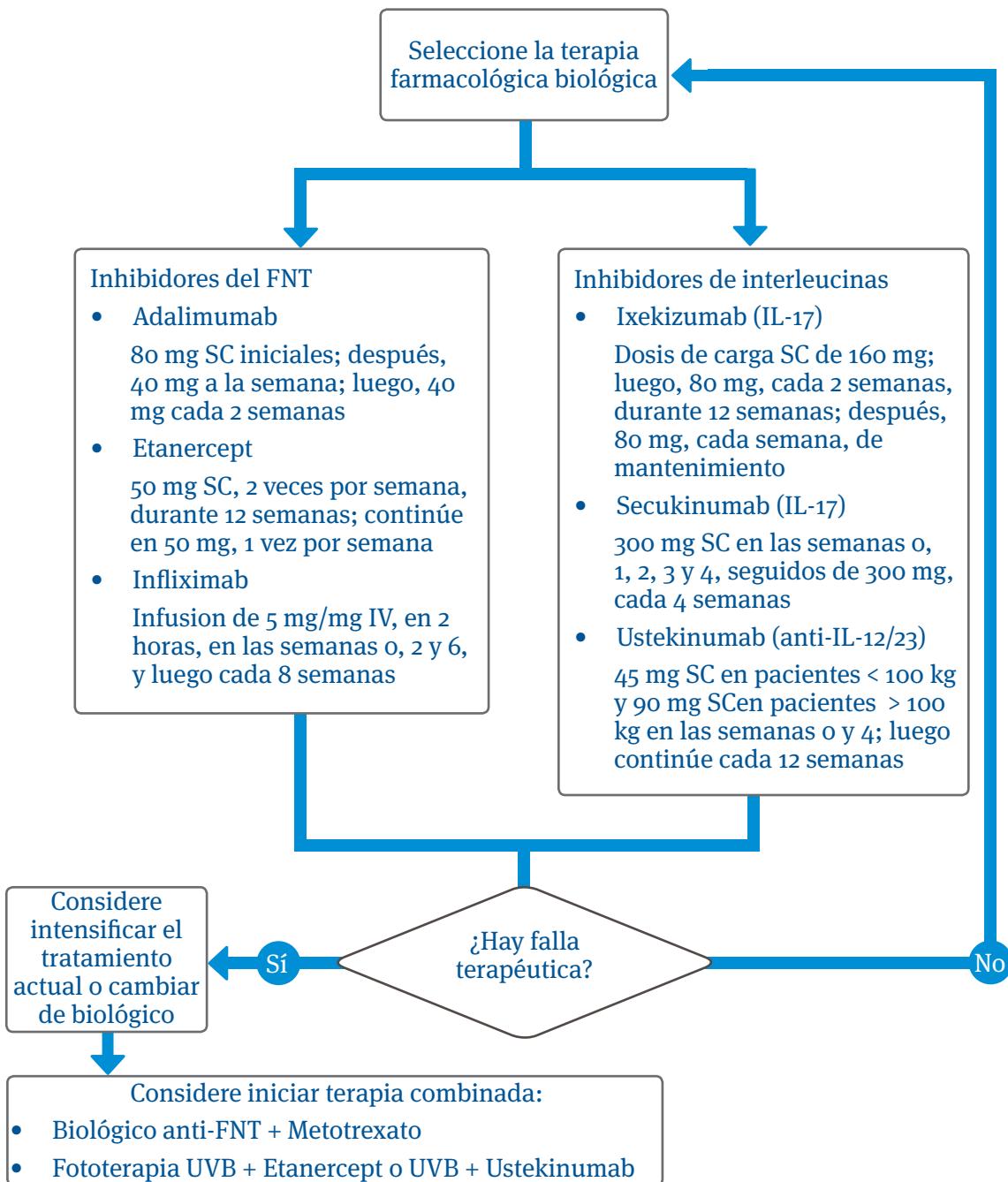
### ALGORITMO 1. PSORIASIS EN ADULTOS



## ALGORITMO 2. PSORIASIS MODERADA A GRAVE EN ADULTOS: TRATAMIENTO NO BIOLÓGICO

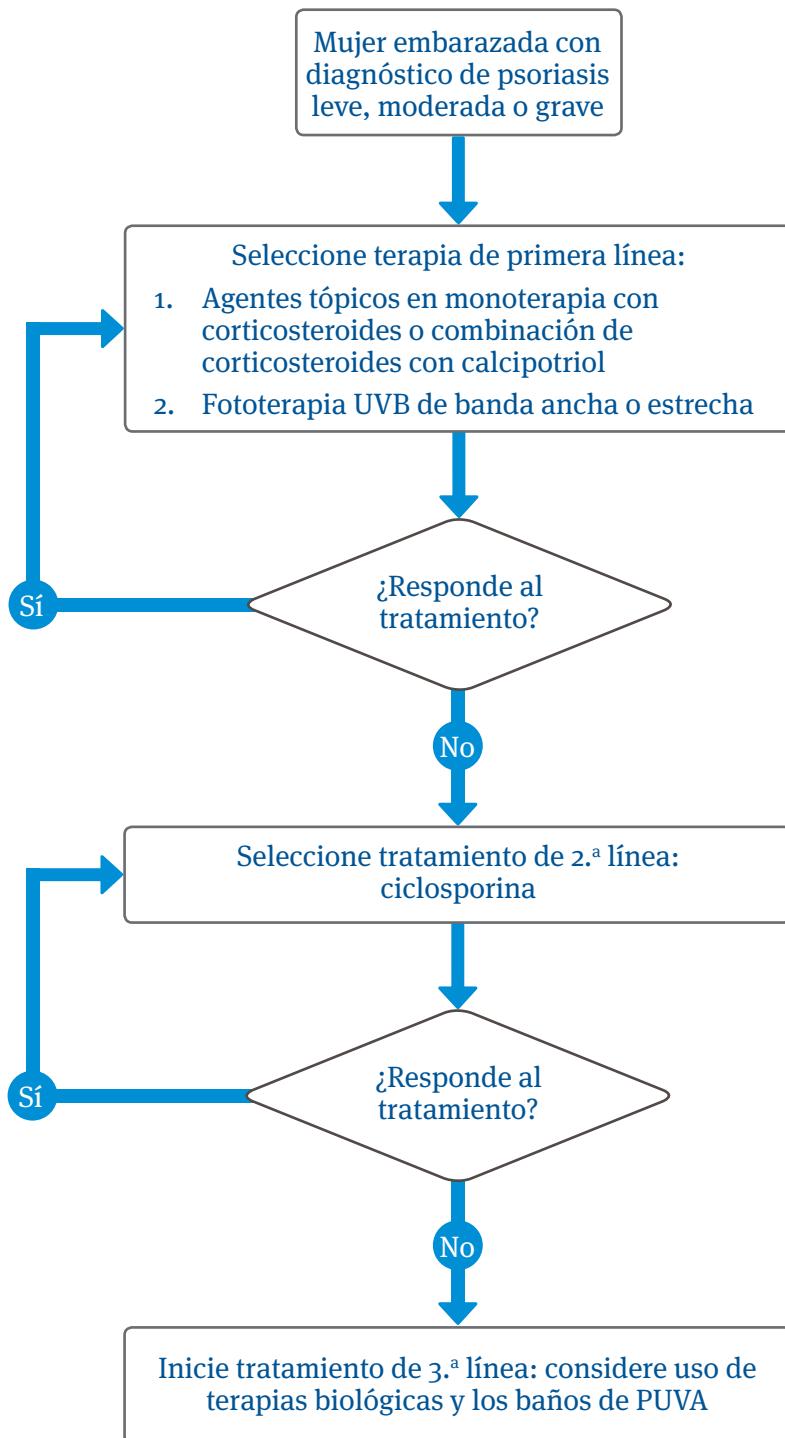


## ALGORITMO 3. PSORIASIS MODERADA A GRAVE EN ADULTOS: TRATAMIENTO BIOLÓGICO

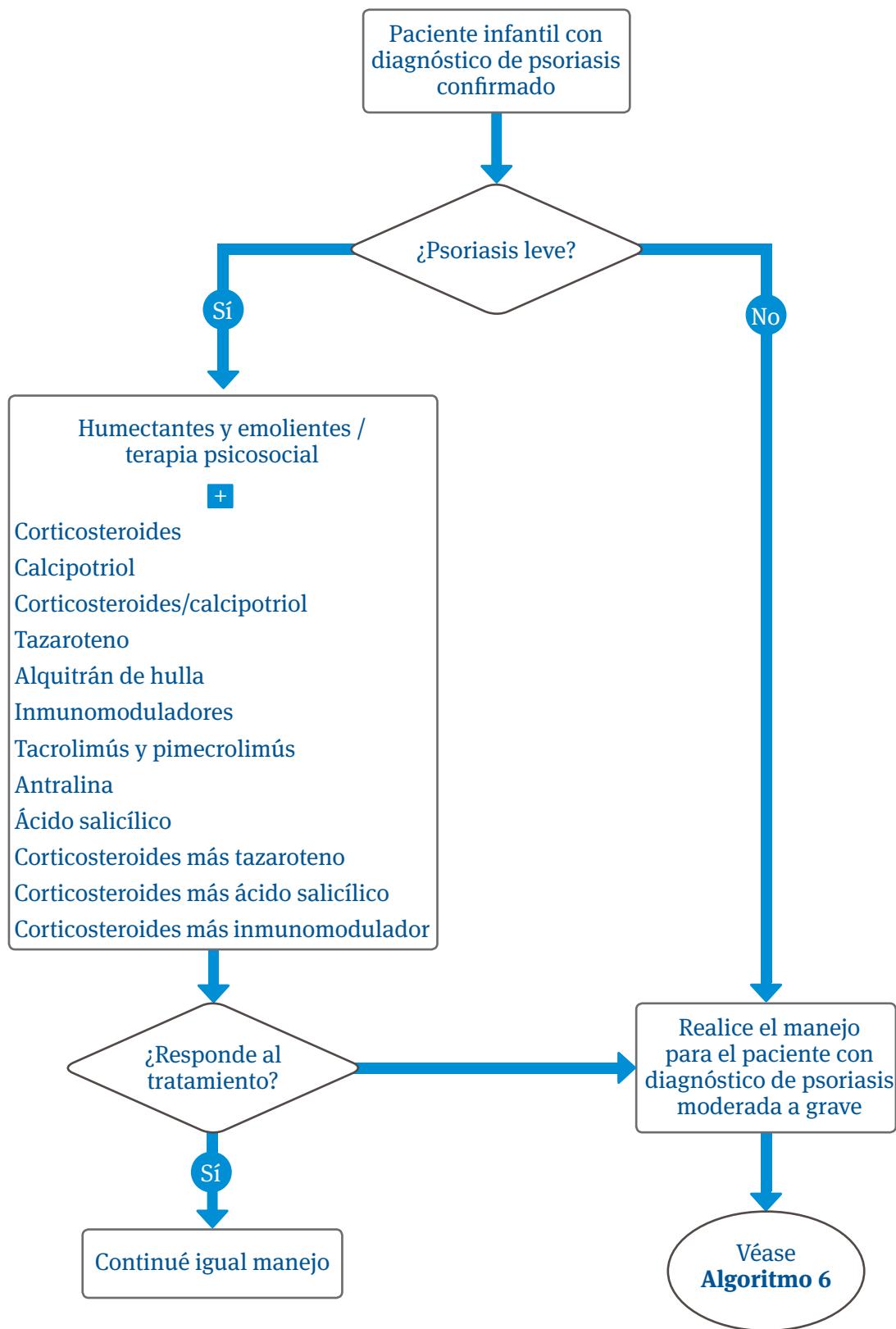


FNT: factor de necrosis tumoral; IL: interleucina; IV: intravenoso; SC: subcutáneo; UVB: ultravioleta B.

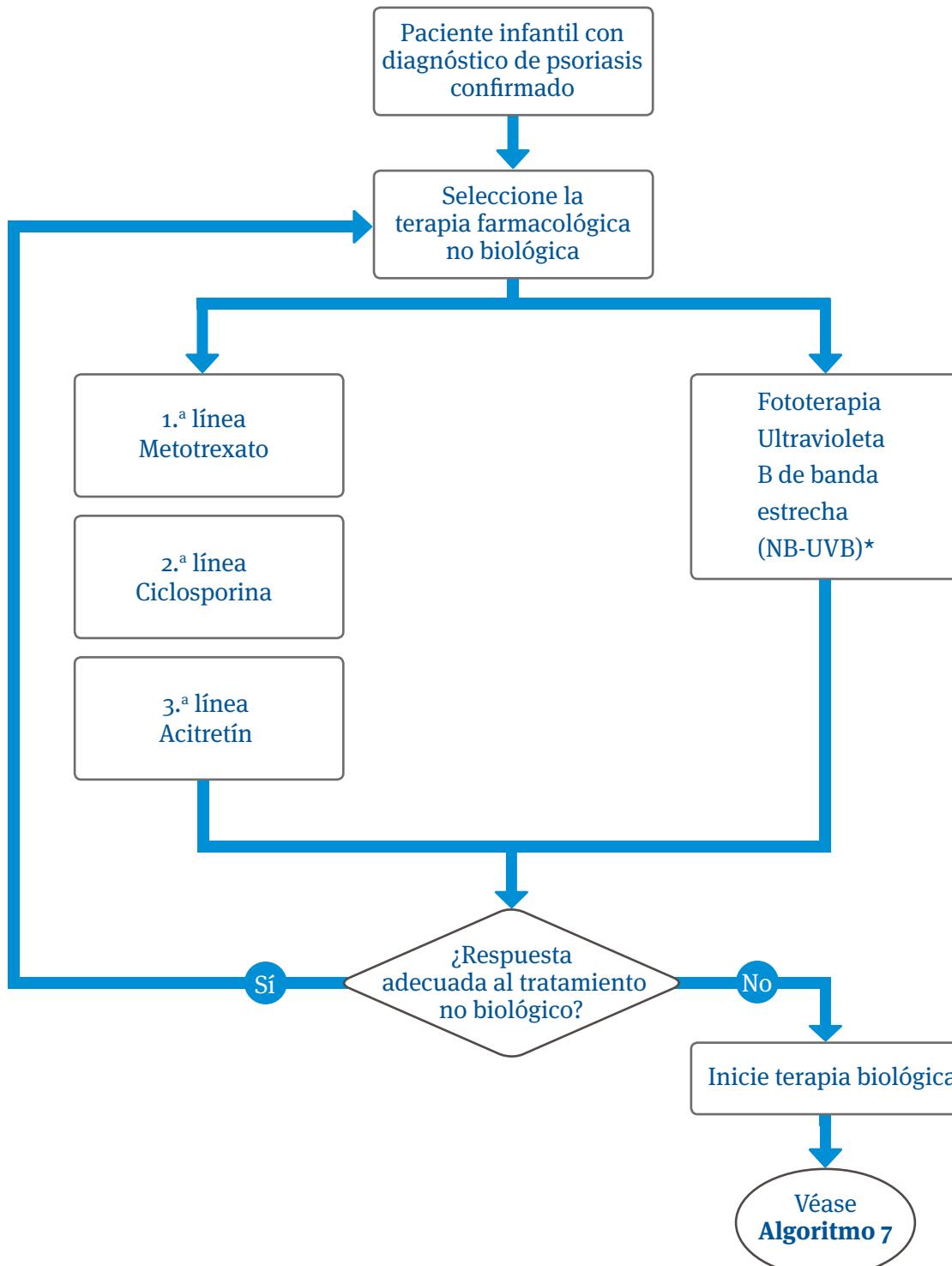
## ALGORITMO 4. PSORIASIS EN GESTANTES



## ALGORITMO 5. PSORIASIS EN NIÑOS

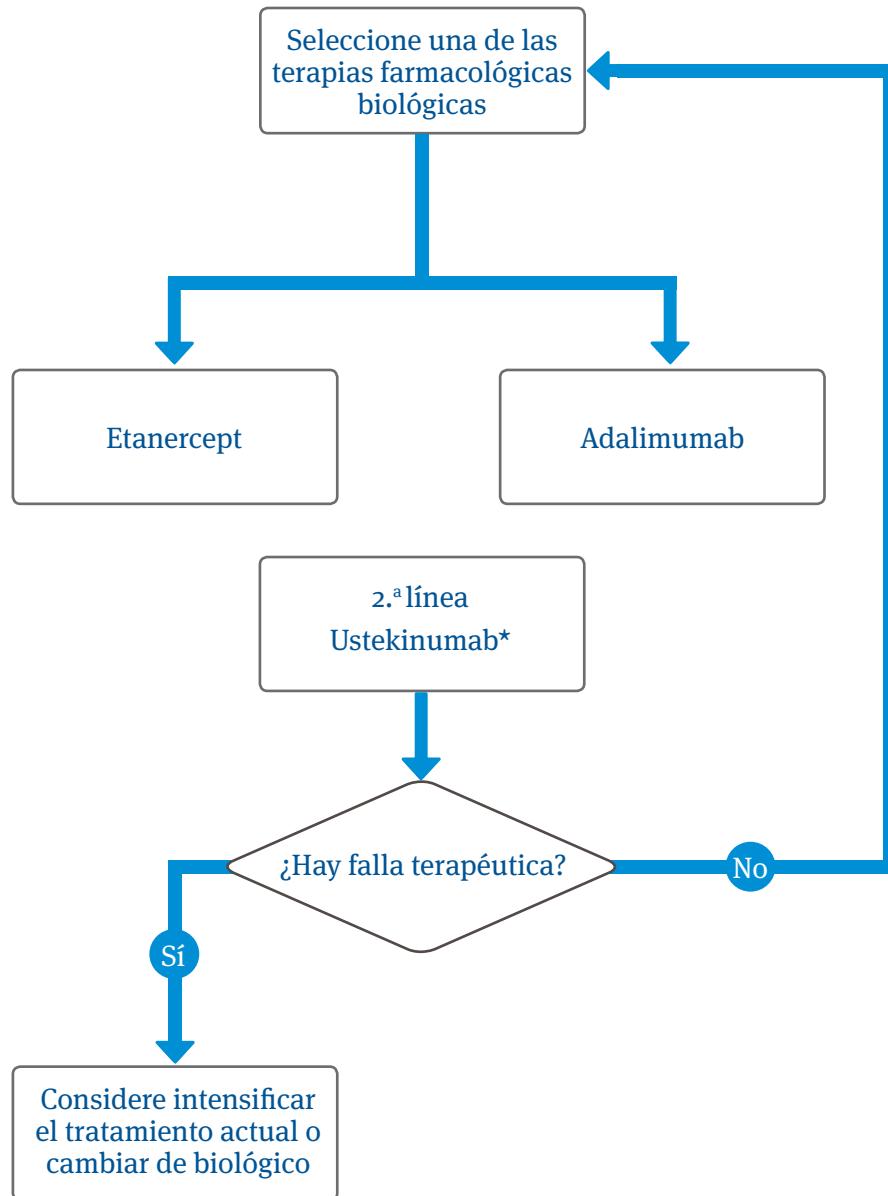


## ALGORITMO 6. PSORIASIS GRAVE EN NIÑOS: TRATAMIENTO NO BIOLÓGICO

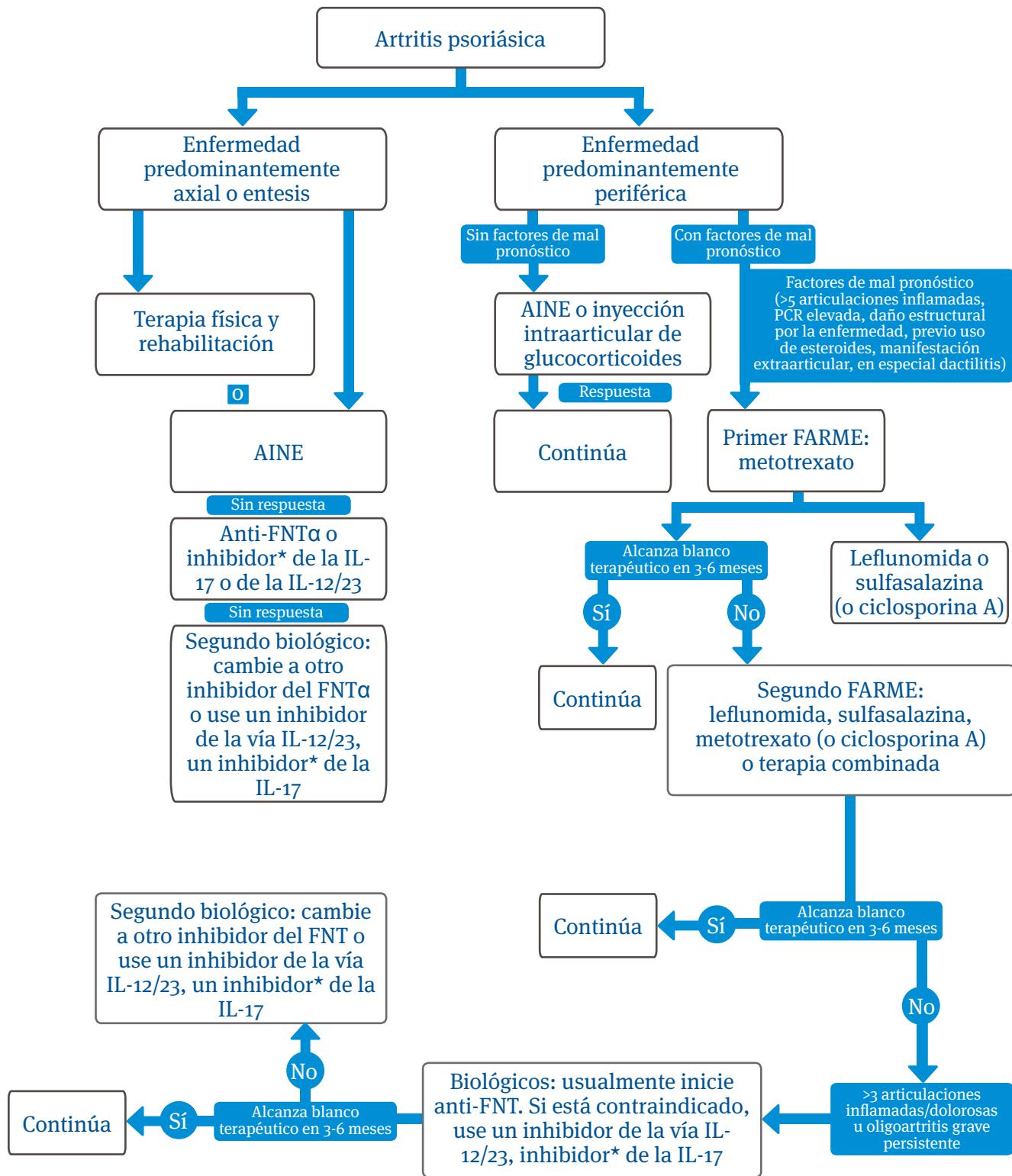


\* En los pacientes que no han sido controlados con terapia tópica sola, especialmente en formas difusas de psoriasis *guttata* y en placas delgadas, se puede adicionar fototerapia NB-UVB, por su gran perfil de seguridad y eficacia. También se puede usar como coadyuvante de otros tratamientos sistémicos.

## ALGORITMO 7. PSORIASIS GRAVE EN NIÑOS: TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS



## ALGORITMO 8. ARTRITIS PSORIÁSICA



## REFERENCIAS

1. Carrasquilla G, Pulido A, De la Hoz AM, Mieth K, Muñoz Ó, Guerrero R, et al. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 2.<sup>a</sup> edición. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.
2. New Zealand Guidelines Group. Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines [Internet]. 2001. Disponible en: [www.nzgg.org.nz](http://www.nzgg.org.nz).
3. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ*. 1997;157:408-16.
4. Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, Haynes RB. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *CMAJ*. 1995;153(10):1423-31.
5. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess*. 2004;8(6):iii-iv, 1-72.
6. National Institutes of Health. PA-08-166: Dissemination, Implementation, and Operational Research for HIV Prevention Interventions (R01). 2009.
7. Grimshaw J, Eccles M, Thomas R, MacLennan G, Ramsay C, Fraser C, et al. Toward evidence-based quality improvement. Evidence (and its limitations) of the effectiveness of guideline dissemination and implementation strategies 1966-1998. *J Gen Intern Med*. 2006;21 Suppl 2:S14-20.

## ANEXO 1. PRIORIZACIÓN DE RECOMENDACIONES PARA LA IMPLEMENTACIÓN

Dimensión de priorización	Recomendaciones														Impacto potencial											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Alto impacto en desenlaces relevantes para el paciente	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Se asocia con mayor eficiencia en el uso de los recursos	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
Promueve la equidad y elección de los pacientes	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Beneficio del soporte por parte del GdG durante el proceso de implementación</b>																										
La intervención no hace parte de la atención estándar	1	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
Implica cambios en la oferta de servicios	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
Implica un cambio en la práctica	1	0	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0
Otras consideraciones	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
¿Priorizada?	5	3	7	3	5	2	6	4	9	4	7	4	3	9	9	3	8	8	9	8	5	5	7	7	6	

Dimensión de priorización	Recomendaciones										Impacto potencial
	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	
Alto impacto en desenlaces relevantes para el paciente	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Se asocia con mayor eficiencia en el uso de los recursos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Promueve la equidad y elección de los pacientes	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
<b>Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación</b>											
La intervención no hace parte de la atención estándar	1	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0
Implica cambios en la oferta de servicios	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0
Implica un cambio en la práctica	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0
Otras consideraciones	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
¿Priorizada?	9	3	7	7	6	9	7	5	3	3	4

Las opciones de respuesta fueron:

- Sí (1): la recomendación responde a este criterio plenamente.
- No (0): la recomendación no se ajusta a este criterio. El evaluador no está en condiciones de abordar esta pregunta debido a insuficiente conocimiento o experiencia en el tema.

	Recomendaciones	
Dimensión de priorización	Impacto potencial	
Alto impacto en desenlaces relevantes para el paciente	1	1
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	0	0
Se asocia con mayor eficiencia en el uso de los recursos	0	0
Promueve la equidad y elección de los pacientes	1	0
<b>Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación</b>		
La intervención no hace parte de la atención estándar	0	0
Implica cambios en la oferta de servicios	0	0
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	0	1
Implica un cambio en la práctica	0	1
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	0	0
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	0	0
Otras consideraciones	0	0
¿Priorizada?	2	3

- N/A: el criterio no aplica a esta recomendación.

## Notas

## Notas

## Notas