

GMD Facultad Cs. Médicas  
Biblioteca  
TFEM2345

# ACTUALIZACIÓN SOBRE TERAPÉUTICA BIOLÓGICA EN PSORIASIS

Dra. Acuña Julia

Carrera Universitaria de Postgrado de Dermatología  
Hospital Provincial del Centenario

Año 2020



Tutor: Dr. Squeff Mario.  
Co-Tutor: Dr. Piccirilli Gustavo.

## ÍNDICE

1. Introducción.....	3
2. Materiales y Métodos.....	8
3. Objetivos.....	9
4. Patogenia.....	10
5. Terapia biológica en psoriasis.....	18
5.1. Biosimilar.....	20
5.2. Beneficios y limitaciones de la terapia.....	21
6. Indicaciones de tratamiento biológico.....	22
6.1. Elección de biológico.....	23
6.2. Evaluación diagnóstica.....	23
6.3. Clinimetría.....	24
6.4. Estudios previos.....	26
7. Biológicos aprobados.....	28
7.1. Biológicos anti TNF.....	29
7.2. Biológicos anti IL-12/23.....	32
7.3. Biológicos anti IL- 17 A.....	33
7.4. Biológicos anti IL-23.....	34
7.5. Consideraciones generales de biológicos.....	36
7.6. Vacunación.....	38
8. Objetivos terapéuticos.....	41
8.1. Esquemas terapéuticos.....	41
8.2. Evaluación terapéutica.....	42
8.3. Modificaciones del paradigma terapéutico.....	45
9. Manejo de casos especiales.....	47
9.1. Tuberculosis.....	47
9.2. Malignidad.....	49
9.3. Nefropatía.....	50
9.4. Paciente HIV.....	50
9.5. Embarazo y lactancia.....	51
9.6. Infancia y adolescencia.....	53
10. Psoriasis en situaciones graves y de difícil manejo.....	55
10.1 Psoriasis ungueal.....	55
10.2 Psoriasis del cuero cabelludo.....	56
10.3 Psoriasis palmoplantar.....	57
10.4 Eritrodermia psoriásica.....	57
10.5 Psoriasis pustulosa generalizada.....	59
11. Impacto económico.....	62
11.1. Cambio no médico de biológico.....	63
12. Conclusión.....	64
13. Bibliografía.....	67

## **1. Introducción**

El tema de investigación del presente trabajo está relacionado con las terapias actuales aplicadas a la psoriasis; -cuándo decimos terapias nos referimos a fármacos biológicos-. Entonces, nuestro punto de partida es preguntar si los fármacos biológicos ¿son terapias útiles para el tratamiento de psoriasis?

En efecto, si vamos a preguntar si éstos fármacos en la actualidad son herramientas útiles para el tratamiento de la psoriasis, sea moderada o severa, sean casos especiales o situaciones graves, debemos considerar diferentes niveles de análisis; es decir, tener en cuenta al enfermo que padece la enfermedad, al médico que prescribe los fármacos para tratarla y, por supuesto, al sistema sanitario que sustenta o contiene todo el proceso.

Entonces para construir nuestro objeto de conocimiento relacionado a las terapias actuales para tratar la psoriasis, en primer lugar, tenemos que dirimir cuáles son los conceptos con mayor potencia explicativa para responder ¿cómo es el uso de las terapias biológicas para el tratamiento de la psoriasis?

Dichos conceptos son: **psoriasis, terapias actuales, fármacos biológicos.**

A continuación los detallamos.

Desde una perspectiva general, la **psoriasis** es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, frecuente, con potencial riesgo de compromiso articular invalidante. Si bien en nuestro país no existen estadísticas, la prevalencia en la población caucásica es entre un 2% y 3%. La edad más frecuente de aparición es a los 33 años y el 75% de los casos se inicia antes de los 46 años. No obstante, puede afectar a todos los grupos etarios y ambos sexos por igual. <sup>(1)</sup> Por su parte, presenta repercusiones significativas en el ámbito físico, emocional, sexual, laboral y económico de los pacientes, disminuyendo de forma relevante su calidad de vida. <sup>(2)</sup>

Evidentemente, la relación que existe entre la psoriasis y otras enfermedades ha generado un interés creciente en los últimos años. La evidencia sugiere que las patologías cardiovasculares, obesidad, diabetes, dislipidemia, hipertensión, síndrome metabólico, hígado graso, cáncer, ansiedad, depresión, enfermedad inflamatoria intestinal y migraña; se manifiestan con mayor incidencia en pacientes que padecen

psoriasis. <sup>(3,4)</sup> Otras comorbilidades prevalentes en estos pacientes son: alexitimia, hipertensión pulmonar, uveítis, enfermedad celíaca y condiciones dermatológicas como la dermatitis seborreica, acné y rosácea.<sup>(1)</sup> Si bien no se conoce el vínculo patogénico exacto de todas éstas afecciones, la hipótesis más aceptada propone al estado de inflamación sistémica crónica como el responsable de estos eventos, por compartir mediadores inmunológicos y citosinas inflamatorias en común.<sup>(4, 5)</sup>

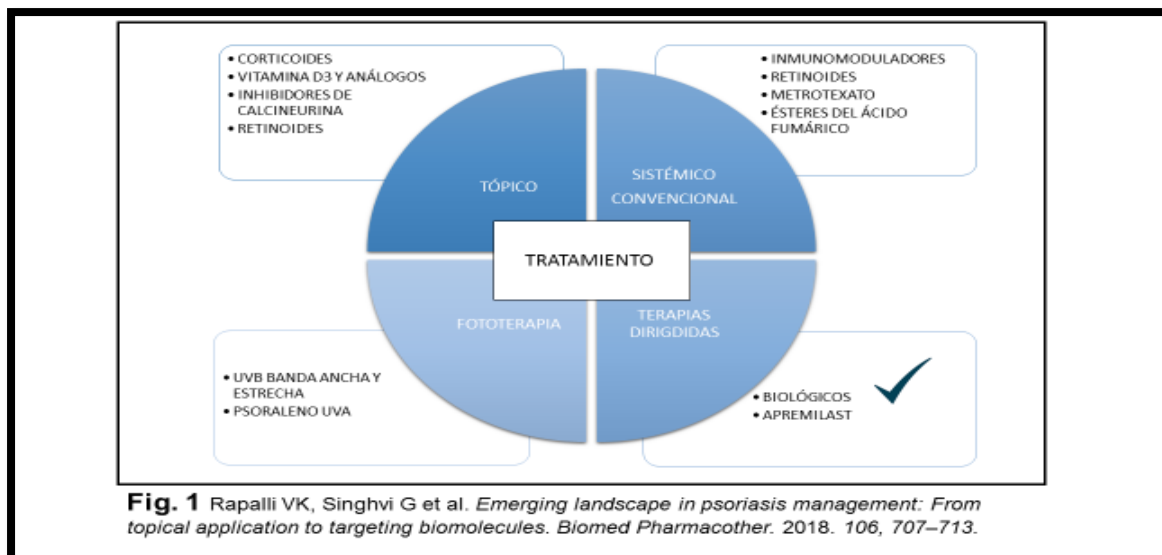
Además, esta enfermedad, está asociada a predisposición genética, modulada por factores inmunológicos y ambientales. <sup>(2)</sup> Se identificaron 80 genes y 60 loci cromosómicos relacionados con susceptibilidad psoriásica. El locus más destacado es el PSORS1 que se encuentra en el cromosoma 6p21 dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), al cual se le ha atribuido hasta el 50% de la heredabilidad familiar. <sup>(1,5)</sup>

Ahora bien la psoriasis, se caracteriza por la aparición de placas eritemato-escamosas, bien definidas, con una distribución habitualmente bilateral y simétrica, afectando la piel, semimucosas, cuero cabelludo y uñas. Puede existir asociación con síntomas subjetivos como prurito, ardor y dolor. <sup>(1)</sup>

De hecho, existen diferentes patrones morfológicos de presentación que pueden combinarse en un mismo paciente. **En placas o vulgar:** es la forma más frecuente ya que afecta al 80-90% de los pacientes con psoriasis, está caracterizada por placas únicas o múltiples de diámetro variable, localizada en zonas de extensión. **Guttata:** es más frecuente en niños y adolescentes, se presenta como pequeñas pápulas eritemato-escamosas que predominan en tronco y extremidades. **Eritrodérmica:** afecta al 1-2% de la población con psoriasis, caracterizada por eritema y descamación generalizada de la piel que compromete más del 75% de la superficie corporal, puede estar acompañada de alteración hidroelectrolítica y termorregulatoria. **Pustulosa:** es poco frecuente, puede evolucionar de forma aguda, subaguda o crónica, con aparición de pústulas estériles no foliculares y puede ser generalizada o localizada. **Palmoplantar:** es la forma clínica de compromiso único de palmas y/o plantas. **Invertida (flexural):** predomina el eritema sobre la escama, localiza en pliegues, preferentemente axilar y/o inguinal. **Artropática:** afecta las articulaciones, tanto periféricas como axiales. **Otras:** como la psoriasis del pañal, psoriasis ungueal pura, sebopsoriasis y del cuero cabelludo. <sup>(1, 5)</sup>

Puesto que el diagnóstico de la enfermedad es clínico, para alcanzarlo se puede realizar el raspado metódico, prueba sencilla que consiste en el curetaje de una placa de psoriasis. Poniendo de manifiesto con esta técnica el signo de la vela estearina que muestra el desprendimiento de escamas secas blanquecinas. Otro signo es el de la membrana desplegable, que evidencia una película consistente, blanco pardusca y húmeda. Y por último el signo del rocío sangrante (signo de Auspitz) que demuestra un puntillado hemorrágico considerado patognomónico para el diagnóstico. Por lo tanto, como no se requiere estudio histopatológico confirmatorio, la biopsia será un recurso solo en caso de duda diagnóstica y además muchas veces es solicitada de parte de las obras sociales para la aprobación de tratamientos de alto costo. <sup>(1)</sup>

Teniendo en cuenta que es una patología de origen genético y de comportamiento autoinmune, la psoriasis no tiene cura, por lo tanto, se busca a través de diferentes terapias aliviar los síntomas y controlar la enfermedad. Dentro de las **terapias actuales**, podemos mencionar el tratamiento tópico, sistémico convencional, fototerapia y el dirigido ya sea con pequeñas moléculas o grandes moléculas como los agentes biológicos. En la psoriasis leve a moderada con afección de la superficie corporal menor al 10%, estable, cuyas placas se mantienen en el tiempo del mismo tamaño, sin aparición de lesiones nuevas, se prefiere la terapia tópica o fototerapia. Mientras que en condiciones de enfermedad severa con compromiso mayor al 10% o de inestabilidad, ya sea por exacerbación abrupta, aparición de placas nuevas o cambio de fenotipo, se prefiere la terapia sistémica que incluye: fototerapia, inmunosupresores, inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4) y agentes biológicos.<sup>(1,6,7)</sup>



Es importante destacar que el tratamiento sistémico convencional se utiliza desde hace mucho tiempo, pero teniendo en cuenta su limitación para un grupo significativo de pacientes, debido a la variable respuesta clínica, efectos adversos y comorbilidades, resulta de gran utilidad la aplicación de nuevas formas terapéuticas más eficaces como los **fármacos biológicos**; estimulados por el avance reciente del conocimiento de la fisiopatología, producidos mediante ingeniería genética.<sup>(6)</sup> Caracterizados por actuar de forma específica en vías moleculares implicadas en la inmunopatogénesis de la enfermedad. Esta especificidad refleja un cambio sustancial del proceso terapéutico en la actualidad; dado por una acción dirigida que genera efectos adversos mínimos o nulos en cuanto a la toxicidad de órgano específica (propia de los tratamientos sistémicos convencionales); aumentando su eficacia, seguridad y consecuentemente su adherencia. <sup>(6, 9, 10)</sup> Éstos se encuentran disponibles desde el año 2004, previa aprobación por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT). <sup>(8)</sup>

Cabe aclarar que para el uso de los mismos, el dermatólogo debe conocer los criterios de elección del biológico, las indicaciones tanto en psoriasis cutánea en placa moderada a severa, como así también en situaciones especiales (infancia, embarazo y lactancia); <sup>(10, 11)</sup> en localizaciones específicas (ungueal, cuero cabelludo, palmoplantar) <sup>(12)</sup> y en las formas graves (eritrodérmica, pustulosa y artropática).<sup>(9)</sup>

Además, para el manejo del paciente se debe evaluar el estado, gravedad, evolución

de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Mediante escalas validadas que pueden ser completadas por el médico, como el índice de área y severidad de la psoriasis (PASI), área de superficie corporal (BSA), evaluación global del médico (PGA) y el índice de calidad de vida dermatológico (DLQI) que puede ser confeccionado por el mismo paciente con el fin de medir el impacto que genera la enfermedad sobre las actividades cotidianas.<sup>(8)</sup> El objetivo terapéutico deseable pretende alcanzar una mejoría igual o mayor a una respuesta  $\Delta$  PASI 75 en fase de inducción, considerado óptimo un  $\Delta$  PASI 90 con mantenimiento de la eficacia a largo plazo.<sup>(13, 6)</sup>

Es necesario antes de iniciar el tratamiento con un agente biológico revisar las contraindicaciones y precauciones de uso, descartar la presencia de infecciones, en particular la tuberculosis latente por la alta prevalencia de esta enfermedad en nuestro país y evaluar presencia de otras comorbilidades.

Se puede señalar que la decisión terapéutica se basa además en las características individuales, preferencias del paciente, limitación funcional, velocidad esperada de instauración del efecto, reacciones adversas, disponibilidad y costo del tratamiento.

Así mismo, es de suma importancia conocer en qué momento pasar de la terapia sistémica convencional a la biológica, cuándo y cómo hacerlo; para esto poder también definir éxito o falla terapéutica.<sup>(8, 13)</sup>

Entonces, el tratamiento de esta enfermedad motiva la investigación de este trabajo por significar un desafío tanto para el médico prescriptor, el paciente, como para el sistema de salud que lo sustenta que de cierta manera está obligado a garantizar su acceso y permitir la continuidad del mismo. Por último, en otras palabras, existe la obligación de considerar la relación costo-beneficio.<sup>(14)</sup>

## **2. Materiales y Métodos**

Para aproximarnos al tema de la psoriasis desde las Ciencias Médicas, dentro del campo de la Dermatología para comprender cómo actualizar los tratamientos a partir de una revisión de investigaciones vinculadas a ésta temática, hemos seleccionado un conjunto de trabajos que servirán de base para construir nuestro marco teórico de referencia. El propósito, -por supuesto, es realizar un aporte a la investigación sobre las terapias biológicas actuales para tratar la enfermedad.

El *Grupo Argentino de Psoriasis* publicó en 2019 una guía donde están actualizados diversos tratamientos que aplican fármacos biológicos a diferentes pacientes. Vamos a considerar éste trabajo para construir nuestro concepto de “terapias actuales.”

Así mismo, el trabajo de *Raimondo N. y col.* nos aportó elementos importantes para comprender, en el contexto latinoamericano, los aspectos actuales que tenemos que considerar para definir la psoriasis como una enfermedad que dispone de fármacos biológicos para su tratamiento.

En relación a los tratamientos de la psoriasis moderada a grave, el *Grupo Español de Psoriasis* de la academia española de dermatología publicó un documento que detalla los consensos sobre evaluación y tratamiento de ésta enfermedad.

En cuanto al manejo de los fármacos biológicos utilizamos las guías americanas de *Menter A. y col.* Como así también las recomendaciones británicas de *Bale T. y col.* Y las guías francesas de *Amatore F. y colaboradores.*

### **3. Objetivos**

- **Objetivo general**

Realizar una actualización bibliográfica acerca del manejo dermatológico del uso de agentes biológicos para el tratamiento de psoriasis.

- **Objetivos específicos**

- 1) Evaluar la patogenia de la enfermedad para entender el mecanismo de acción de los fármacos biológicos.
- 2) Comprender generalidades de los biológicos y biosimilares; beneficios y limitaciones frente la terapia convencional.
- 3) Analizar indicaciones y protocolo diagnóstico previo a la elección del tratamiento biológico.
- 4) Mencionar los biológicos aprobados para psoriasis moderada a severa en Argentina. Efectos adversos y contraindicaciones por grupos, considerando otros escenarios posibles incluida la vacunación pertinente.
- 5) Conocer los objetivos y esquemas terapéuticos con sus modificaciones a través del tiempo.
- 6) Distinguir terapéutica de casos especiales ya sean comorbilidades o condiciones fisiológicas que requieren un enfoque específico.
- 7) Describir el uso de biológicos para las formas de psoriasis en situaciones graves y de difícil manejo.
- 8) Considerar el impacto económico de dicha terapéutica sobre el sistema de salud.

#### **4. Patogenia**

Para empezar, es importante entender la fisiopatogenia de la enfermedad, ya que los biológicos son terapias dirigidas que actúan en distintos puntos de la misma.

Cabe mencionar que la psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel con una fuerte predisposición genética y con rasgos patogénicos autoinmunes en un contexto autoinflamatorio, con éstos mecanismos superpuestos y potenciados entre sí, modificados por factores ambientales.

#### **Inflamación:**

Brevemente, las vías inflamatorias son las mismas en la psoriasis en placas y en el resto de las variantes clínicas, pero existen diferencias discretas en la activación de los distintos elementos de estos mecanismos, lo cual explica los fenotipos y los distintos resultados del tratamiento. <sup>(5)</sup>

De hecho, el proceso inflamatorio puede conceptualizarse en una fase de inicio (posiblemente provocada por trauma, fenómeno de köebner, infección, fármacos o estrés) y una fase de mantenimiento, que caracteriza la progresión clínica de la enfermedad. <sup>(5)</sup> Por lo tanto, la evolución de la enfermedad es consecuencia de la acción mediada conjunta de células y citosinas tanto de la inmunidad innata como adaptativa, <sup>(6)</sup> unidas ambas por un eje central (IL-23/ Th 17) que permite su interacción. <sup>(5, 6, 15, 16, 17)</sup>

Uno de los mecanismos propuestos es que, en un sujeto genéticamente predispuesto, los queratinocitos en respuesta a diferentes señales de peligro liberan péptidos antimicrobianos (AMPs) como LL37, catelicidinas, defensinas, citosinas y proteína S100. <sup>(5,17)</sup> La LL37 forma complejos con el material autogénico o ADN de otras células dañadas que estimulan al receptor tipo toll (TLR 9) encargado del reconocimiento de patrones de la célula dendrítica plasmocitoide (CDp); así se activa esta última y de esta manera estimula la secreción de INF. La célula plasmática activada se origina en la médula ósea y migra a distintos tejidos para realizar su función, como la detección, el procesamiento y la presentación de antígenos a los linfocitos T vírgenes y secreción de TNF- $\alpha$ . Es la célula clave de la inmunidad innata, por iniciar el proceso inflamatorio y actuar como cerebro y motor de la inmunidad adaptativa al activar a los LTCD4 + vírgenes en los ganglios linfáticos. Los cuales, dependiendo del patrón de citosinas

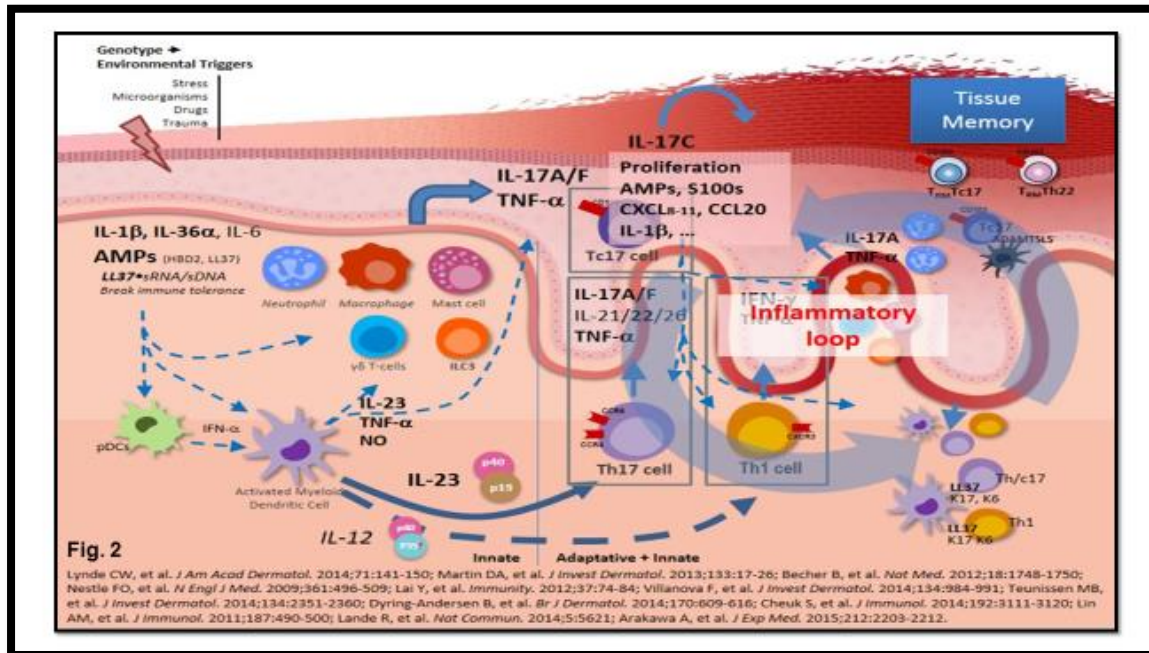
dominante, se diferenciarán a un determinado perfil de LT ya sea Th1, Th17 o de memoria. Por ende, en presencia de IL-12, se estimularán y diferenciarán a un perfil Th1 (definido por el INF- $\gamma$ ). Mientras que en presencia de IL-23 e IL-1 $\beta$ , se generará el subtipo Th17 con su patrón de citosinas propias (IL-17 e IL-22).

De este modo, las citosinas derivadas del patrón Th1, IFN-g y TNF-a, dan lugar a mediadores tales como STAT-1 y el factor de transcripción NFkB (ambos intracelulares, modifican la transcripción de ADN y favorecen el proceso inflamatorio), la enzima óxido nítrico sintetasa inducible que estimula la vasodilatación, IL-8 (con acción quimiotáctica sobre neutrófilos, basófilos y linfocitos T), factor de crecimiento endotelial vascular que estimula la angiogénesis, y moléculas de adhesión que favorecen el tráfico leucocitario, entre otras.

Igualmente, proinflamatorios van a ser los efectos de las citosinas derivadas del patrón Th17: IL-17A, IL-17F, IL-22 y TNF-a. Algunos de sus mediadores favorecen la llegada de monocitos del torrente circulatorio hacia los tejidos, IL-8 con el papel anteriormente descrito, factor estimulador de colonias de granulocitos y de macrófagos, que estimulan la producción de células fagocíticas en la médula ósea, IL-6 y PGE-2 (proinflamatorias) o moléculas de adhesión intercelular y vascular. Sin embargo, el hecho de la particular paraqueratosis propia de esta enfermedad (y no de otros procesos inflamatorios cutáneos), hizo que se asocie a la IL-22 con el patrón de citosinas Th17 y se propuso a esta subpoblación linfocitaria como la más específica de la patogénesis de la psoriasis. <sup>(18)</sup>

Así es como la agresión que sufre el sistema inmune lo sensibiliza y estimula una respuesta de la inmunidad innata (CDp, entre otras células y citosinas) y condiciona a su vez una respuesta específica de la inmunidad adquirida (LT, entre otras células y citosinas). Hay una fase silente de la enfermedad que no tiene aún lesión visible, con una duración variable, en la cual los LT de memoria recirculan por el compartimento linfoide y los tejidos. A continuación, se concreta la fase efectora o de mantenimiento en la cual ambos tipos de inmunidad contribuyen con las células mencionadas junto con sus citosinas e infiltran la piel y desarrollan la expresión de las manifestaciones clínicas, <sup>(5, 19)</sup> provocadas por la inflamación, angiogénesis y la respuesta hiperproliferativa de los queratinocitos. Esta hiperproliferación recluta aún más queratinocitos incrementando la respuesta inflamatoria debido a la expresión de

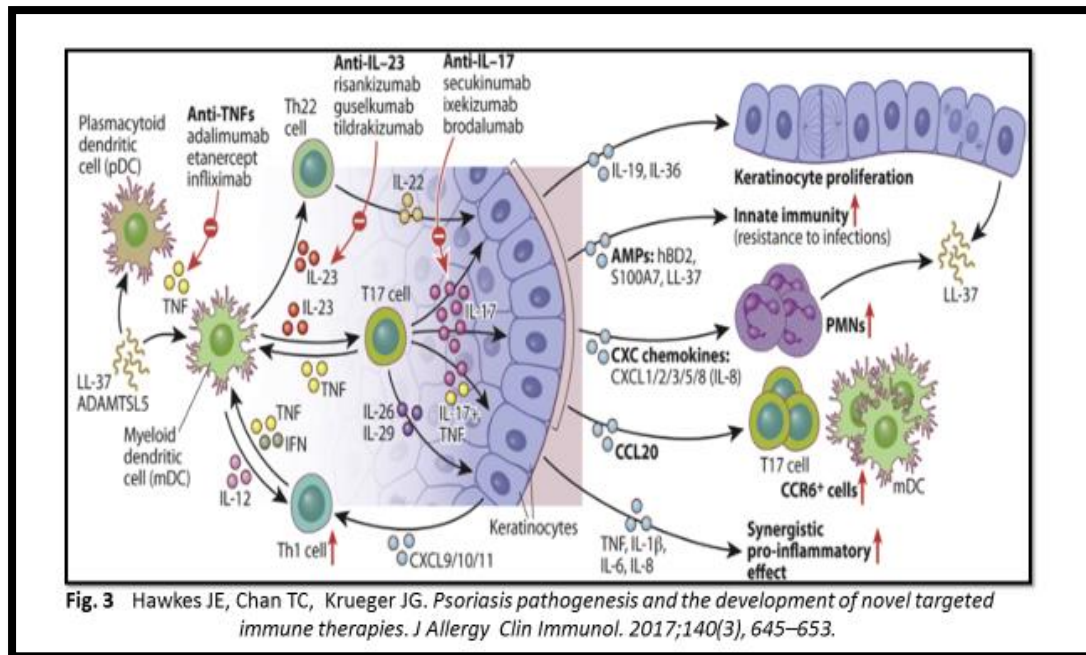
mayor cantidad de péptidos antimicrobianos (AMPS), generando un círculo vicioso (observado en la figura 2). Por último, los linfocitos T de memoria generados por la inmunidad adaptativa, estimulan los rebrotes de la enfermedad. (19)



Es importante aclarar que el mecanismo de acción de la psoriasis pustulosa es diferente al de la psoriasis vulgar, que será descrito en el apartado de situaciones especiales y de difícil manejo.

### Función de las citosinas:

Si bien son muchas las citoquinas implicadas en la desregulación de la respuesta inmune que se genera en la psoriasis, varios grupos de ellas fueron estudiados como blanco terapéutico y motivaron al desarrollo de los biológicos.



- **Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )**

Es una glucoproteína proinflamatoria que desempeña un papel principal en la activación de la cascada inflamatoria, en la aparición y perpetuación de varias enfermedades inflamatorias crónicas, como la psoriasis. Esta molécula está implicada en la proliferación de los queratinocitos, inflamación dérmica, en la expresión de moléculas en las células endoteliales que facilitan adhesión y extravasación de los linfocitos T activados y en la angiogénesis. <sup>(20)</sup>

Es producido por varias células inflamatorias como macrófagos, queratinocitos, células Th1, células Th17, células Th22 y CD inflamatorias. <sup>(21, 22)</sup>

Todos sus efectos se deben a la unión del mismo con su receptor, existen 2 tipos de receptores, TNFRF 1 (presente en todos los tipos de células) y TNFR 2 (en células endoteliales y hematopoyéticas). Una vez activado el receptor desarrolla diversas funciones:

- Modula múltiples aspectos de la función celular como proliferación, supervivencia, activación, diferenciación y apoptosis.

- Activa cascadas de señalización, que involucran NF-KB, proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) y C-jun N terminal quinasa. <sup>(23, 24)</sup>

-Regula la activación de las células T por parte de las células presentadoras de antígenos (CPA).

-Promueve la infiltración de células inflamatorias como células T y monocitos en la piel, a través de la regulación positiva de la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1).

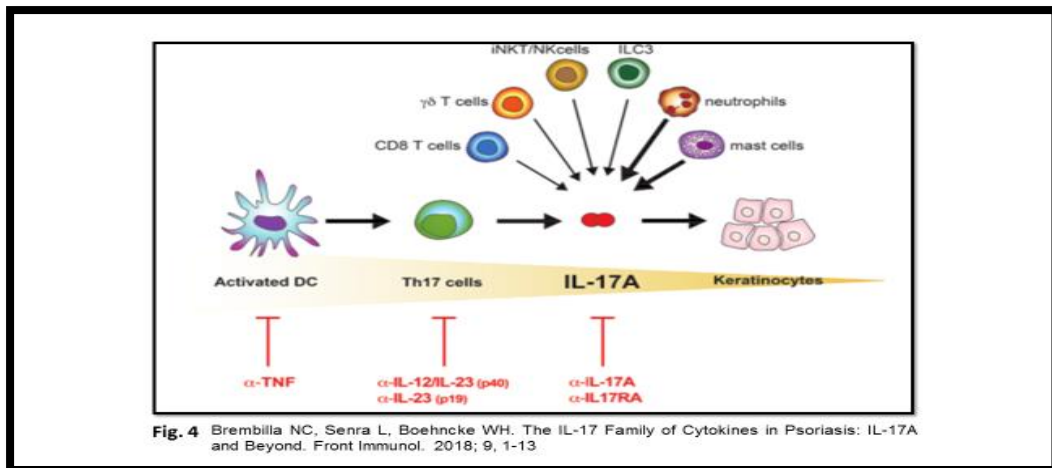
-Induce la expresión de IL-6 (que media la proliferación de células T y la hiperproliferación de queratinocitos), quimosinas CCL20 (son citosinas que reclutan CD mieloides y células Th17) e IL-8 (cuya función es reclutar neutrófilos).

-Facilita la producción de IL-23 por parte de las células dendríticas y mejora los efectos de la IL-17. <sup>(25)</sup>

El bloqueo de TNF-  $\alpha$  es muy eficaz desde el punto de vista terapéutico, pero debido a diversas acciones que tiene dicha citosina, también se generan numerosos efectos adversos indeseables asociados al fármaco.

- **Interleucina 17-A**

IL-17A junto con su citosina más homóloga la IL-17F, comparten el mismo locus en el cromosoma 6p12, por lo que a menudo se co-expresan. Ambas actúan sinérgicamente y de manera similar. Activan sus señales a través de un receptor compuesto por las subunidades IL-17RA e IL-17RC. En su producción participa la IL-23. Se expresan por los mismos tipos de células inmunes como el Th17, células TCD8, células T  $\gamma\delta$ , natural killers, células inmunes linfoides innatas del grupo 3 (ILC 3), mastocitos y neutrófilos. <sup>(26)</sup>



Además, cumple una variada gama de funciones:

- Aumenta la proliferación y diferenciación aberrante de queratinocitos.
- Regula negativamente a la filagrina contribuyendo a la alteración de la barrera cutánea.
- Genera y amplifica la red inflamatoria promoviendo la liberación de péptidos antimicrobianos y citosinas proinflamatorias.
- Activa la respuesta inmune dependiente de neutrófilos/ Th17.
- Sinergia y potencia los efectos de otros mediadores inflamatorios (IL-10, IL-1, TNF – α).
- Regula junto con el TNF-α e IL-22, la expresión de la familia similar al IL-1, la IL-36, que está relacionada con la patogenia de la psoriasis pustulosa generalizada.
- Induce la producción de IL-6, factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF). <sup>(19)</sup>
- Defensa frente a bacterias y hongos como la *Cándida Albicans*.
- Actúa sobre comorbilidades asociadas a la psoriasis como la artritis psoriásica, enfermedad cardiovascular y aterosclerosis, ejerciendo efecto sobre las células endoteliales, condrocitos y células sinoviales.

Basado en los estudios de esta citosina, la neutralización de IL-17A con secukinumab

e ixekizumab representa un enfoque altamente efectivo para tratar la psoriasis. <sup>(26)</sup>

- **Interleucina 23**

Es una citoquina reguladora que afecta la diferenciación, expansión y supervivencia de subgrupos de linfocitos T (Th17), que son células inmunitarias innatas, que representan fuentes de citosinas efectoras. Constituyen un eje central clave de la patogenia (ya mencionado anteriormente) debido a la ampliación que genera. Se ha demostrado que el bloqueo selectivo de la IL-23 normaliza la producción de estas citosinas. <sup>(27)</sup> Como inicialmente se pensaba que IL-12 era un factor patógeno que contribuía a la disfunción inmune, se crearon fármacos para bloquearla (biológicos anti IL-12/23), aunque estudios posteriores en animales han indicado que las deficiencias en la respuesta inmune de IL-12 empeoraban la enfermedad inflamatoria. Por lo tanto, ha surgido la necesidad de un inhibidor específico para IL-23 (biológicos anti IL-23) mientras se ahorra la respuesta inmune de IL-12, ya que ahora se sabe que esta mantiene la inmunidad normal. <sup>(28)</sup>

**Autoinmunidad:**

Se cree que existen autoantígenos de células T específicas que contribuyen al desarrollo, cronificación y curso de la enfermedad. Éstos son el péptido antimicrobiano LL37 (catelicidina), que se encuentra en la piel lesionada o en sangre, está relacionado con el epidermotropismo, reconocimiento de autoantígenos y secreción adicional de citosinas Th17; la proteína ADAMTSL5 (autoantígeno relacionado a los melanocitos) y las células T Tregs (reguladoras) que mantienen la autotolerancia antígeno específica para prevenir el daño tisular (suprimen la respuesta inmune). De modo que la disminución de éstas podría ser clave en el mecanismo de progresión de la psoriasis. <sup>(5, 29)</sup>

**Genética:**

El componente genético está respaldado por patrones de agregación familiar, que explica que los pacientes con familiares con psoriasis de primer o segundo grado presentan mayor incidencia de psoriasis y que los gemelos monocigóticos tienen un riesgo de 2 a 3 veces mayor que los gemelos dicigóticos.

Las variantes genéticas asociadas con la enfermedad, están involucradas en distintos

procesos biológicos de la inflamación. Se han detectado al menos 60 loci cromosómicos, relacionados con la susceptibilidad psoriásica; el locus más destacado es PSORS1, al que le han atribuido hasta un 50% de la heredabilidad de la enfermedad. Dicho locus, se encuentra en el cromosoma 6p21 dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), que corresponde más precisamente al HLA-CW6. Dicho alelo está presente en más del 60% de los pacientes y aumenta el riesgo de 9 a 23 veces de padecerla. Además, está fuertemente relacionado con el inicio temprano y agudo de psoriasis.

Por otro lado, el descubrimiento de mutaciones en el antagonista del receptor de IL-36 (IL-36RN), que pertenece a la familiar proinflamatoria de IL-1, se observó en la psoriasis pustulosa generalizada y palmoplantar. <sup>(5)</sup>

### **Epigenética:**

En los últimos años se enfatizó sobre los mecanismos de regulación epigenéticos ya que son el puente que une la exposición ambiental y los factores genéticos. Se descubrió que los micro-ARN (mi-ARN), son ARN no codificantes de cadena simple que participan activamente en tres mecanismos: la metilación del ADN, modificación de histonas y regulación por ARN no codificante. Los mismos intervienen en la expresión génica por estar implicados en diferentes aspectos de la enfermedad, por lo tanto, pueden ser considerados blancos terapéuticos o posibles biomarcadores futuros. Estos pueden ser endógenos o exógenos, pueden estar codificados en el genoma y se pueden introducir exógenamente a través de infecciones virales o mediante transgénesis. <sup>(10, 30)</sup>

## **5. Terapia biológica en psoriasis**

Su aparición data a principios de los años 80, aunque se han incrementado en las últimas dos décadas y actualmente representa uno de los sectores de más rápido crecimiento de la industria farmacéutica a nivel mundial. Esto ha hecho posible aumentar las expectativas en cuanto al tratamiento de psoriasis moderada a grave, gracias al avance en la aplicación práctica de ingeniería genética sobre el desarrollo de moléculas capaces de inhibir dianas específicas del proceso patogénico de la enfermedad. <sup>(31, 32)</sup>

Abordando los términos: fármaco biológico, producto biológico, biofarmacéutico o biológico, los mismos se refieren a moléculas grandes y complejas (proteínas de gran peso molecular), cuya administración es inyectable (ya que si se administrarían por vía oral se degradarían en el aparato gastrointestinal, a diferencia de otras terapias dirigidas de moléculas pequeñas con objetivo menos específico). Son producidos mediante la técnica de ADN recombinante (biotecnología) que utiliza sistemas vivos de células, animales, vegetales, bacterias, virus, levaduras, componentes sanguíneos y vacunas. Generados a través de diferentes procesos con tecnologías modernas especiales. <sup>(31, 34)</sup>

Como resultado, son fármacos dirigidos contra dianas terapéuticas específicas sobre mecanismos inmunopatogénicos que conducen a la inflamación y a la lesión tisular en las enfermedades inflamatorias crónicas sistémicas. Inhiben de forma selectiva, la activación, maduración o proliferación de células y citosinas inflamatorias que participan en la psoriasis, sin alcanzar una inmunosupresión general. <sup>(34)</sup>

### **Clasificación:**

- **Anticuerpos (AC) monoclonales.**
- **Proteínas de fusión.**
- **Citosinas recombinantes.**

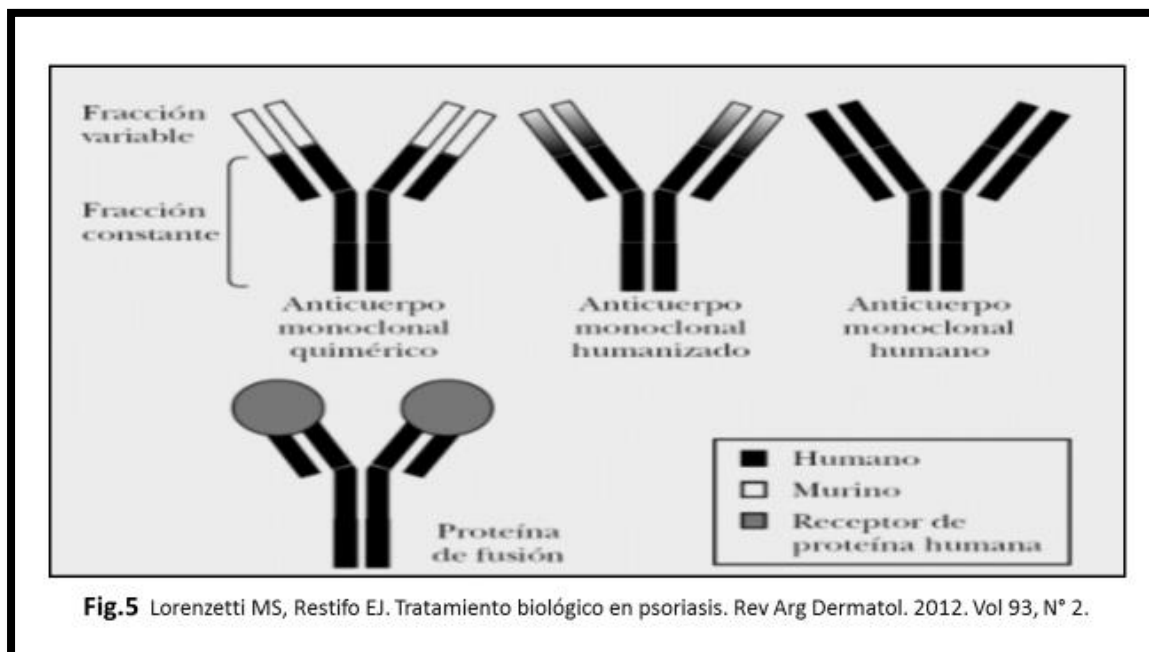
Entonces, los AC monoclonales son anticuerpos formados por una célula híbrida, producto de la fusión de un clon de Linfocitos B, descendiente de una célula madre y una célula plasmática tumoral. Se unen a proteínas localizadas en la superficie

celular, a interleuquinas y citosinas circulantes. Se denominan según su origen:

- **Humanos:** son 100% de origen humano. Su sufijo es **umab**.
- **Quiméricos:** están constituidos por una fracción constante (FC) humana y una región variable (Fab) de origen murina. Su sufijo es **ximab**.
- **Humanizados:** están formados por una fracción FC de origen humano y una fracción Fab mixta (humana y murina). Su sufijo es **zumab**.

Por otro lado, las **proteínas de fusión** son moléculas que están constituidas por la unión de secciones de diferentes proteínas (un receptor de una proteína humana unida a la fracción constante de una inmunoglobulina). El nombre del fármaco finaliza en **cept**.

Finalmente, las **citocinas recombinantes** son anticuerpos monoclonales que inhiben la señalización de los ejes de citosinas más importantes 17/23, afectando el perfil de las células TH 17. Se trata de los biológicos más nuevos del mercado. <sup>(31, 35)</sup>



## 5.1 Biosimilar (BS)

De acuerdo con la Agencia Europea del Medicamento (EMA), es definido como un producto médico biológico que contiene una versión o copia del medicamento original autorizado, el mismo puede ser comercializado una vez expirada la patente del mismo. Debe ser igualmente efectivo y seguro al original. <sup>(32)</sup> Además, tiene que ser producido de acuerdo a las exigencias específicas de cada organismo regulador (EMA, FDA, y ANMAT en nuestro país). En general Argentina se adapta a normas aceptadas internacionalmente. Los mismos necesitan cumplir con determinados pasos pertinentes: extrapolación de indicaciones, intercambiabilidad y farmacovigilancia en estudios clínicos y ensayos para garantizar su calidad, eficacia y seguridad. Entonces, si el producto falla en cualquiera de los puntos evaluados en la comparación con el biológico original, no es autorizado como biosimilar.

Por otro lado, la ANMAT define en su disposición 5755/96 como biosimilar “aquel que contiene el mismo principio activo, concentración, forma farmacéutica, vía de administración, indicación y posología, que el producto equivalente de referencia”. <sup>(12, 32)</sup> Aunque puede diferir en características tales como: tamaño, forma, excipientes, período de vida útil y envase primario. Éstos están aprobados y abalados en Europa y en Estados Unidos, si bien en Argentina se usan el de adalimumab y etanercept, no existe legislación vigente. <sup>(12, 36)</sup>

En cuanto a la **ventaja del BS**, está dada por la competencia creada en el mercado entre los fabricantes lo que genera precios más baratos, permitiendo un ahorro económico en los sistemas de salud. <sup>(32)</sup> Las **desventajas** se originan en relación a la falta de acceso de las empresas productoras del BS al clon de células, al principio activo y a los procesos de fermentación o purificación del original. Consecuentemente pueden existir variaciones o impurezas en la proporción de distintas sustancias, poniendo en duda tanto su similitud como su seguridad, eficacia y los efectos en la salud del paciente. <sup>(36)</sup>

## **5.2 A) Beneficios de la terapia biológica frente a la convencional**

- Limitación de los efectos secundarios y toxicidad (seguridad), ya que los mecanismos de acción son dirigidos a células diana sin afectar otras células u órganos. <sup>(32)</sup>
- Alcance de aclaramiento completo de lesiones dado por los biológicos más nuevos, permitiendo respuestas PASI 90 y PASI 100. <sup>(13)</sup>
- Tratamiento eficaz tanto en la piel como en articulaciones.
- Mantenimiento de la respuesta a largo plazo.
- Velocidad en el inicio de acción. <sup>(37)</sup>

## **B) Limitaciones de la terapia biológica frente a la convencional.**

- Elevado costo. <sup>(38)</sup>
- Pérdida de eficacia por aparición de anticuerpos frente al producto biológico. <sup>(27)</sup>
- Predisposición a infecciones por la supresión de vías de defensa de diferentes microorganismos. <sup>(39)</sup>

## 6. Indicaciones de tratamiento biológico

Referido a ¿Cuándo? indicar correspondientes biofarmacéuticos, es pertinente considerar el estado, evolución y complicaciones de la enfermedad que ameriten mejorar la calidad de vida del enfermo, y por otro lado también es adecuado en casos en los que por escasa respuesta o toxicidad relacionada al tratamiento previo utilizado son necesarias otras alternativas eficaces de tratamiento. Dichas indicaciones se detallan a continuación:

- Pacientes con psoriasis moderada a severa “regla de los 10”. (PASI >10, BSA >10%, DLQI >10).
- Pacientes que estén expuestos al desarrollo de toxicidad relacionada con efectos adversos de tratamientos sistémicos de primera línea.
- Pacientes que reciben tratamientos sistémicos, pero requieran altas dosis con riesgo aumentado de toxicidad.
- Pacientes con comorbilidades que determinen una contraindicación de otros sistémicos. <sup>(37)</sup>
- Pacientes tratados con sistémicos de primera línea que no logren un control efectivo, o que presenten una recaída rápida de la enfermedad (dentro de los 3 meses de suspender el tratamiento).
- Pacientes con formas clínicas severas que generan limitaciones funcionales o discapacidad o necesiten hospitalización, (formas eritrodérmica, pustulosa generalizada, palmo-plantar, ungueal, genital o flexural). <sup>(13)</sup>
- Pacientes con psoriasis moderada a severa asociada con artritis psoriásica. <sup>(13, 37)</sup>
- Pacientes con impacto significativo en el bienestar físico, social, o psicológico por síntomas como dolor, rigidez, sangrado, prurito intenso, que resulta en depresión o ansiedad relacionada. <sup>(13, 40)</sup>

## 6.1. Elección del biológico

A manera de entender ¿Cómo elegir el biofármaco? Se deberá considerar la severidad de la enfermedad, la condición específica de cada paciente, su calidad de vida, actividad laboral, medio epidemiológico, comorbilidades (como falla hepática o renal, que determinan contraindicación de sistémicos convencionales), efectos adversos o falla terapéutica del tratamiento previo, junto con la necesidad de seguridad y de instauración oportuna de tratamiento. Por lo tanto, la elección requiere de la individualización del paciente a tratar para poder realizar una terapia personalizada. Ésta decisión depende además en gran medida de la experiencia del médico tratante y del acceso al biológico. <sup>(27)</sup>

## 6.2. Evaluación diagnóstica previa a la indicación de biológico

Para iniciar un tratamiento biológico primero es necesario evaluar tanto el estado actual de la psoriasis del paciente como la presencia de afecciones previas o concomitantes teniendo en cuenta:

- Antecedentes personales y familiares de psoriasis.
- Examen físico de piel y faneras.
- Realización de biopsia cutánea, en casos de duda diagnóstica.
- Tipo de psoriasis.
- Su severidad y extensión (clinimetría).
- Síntomas acompañantes.
- Compromiso de uñas, pliegues, genitales, articulaciones y cuero cabelludo.
- Antecedentes de una evolución estable o inestable (brotes y recaídas). <sup>(1)</sup>
- Antecedentes de infecciones recurrentes, insuficiencia cardíaca, enfermedades desmielinizantes, oncológicos: hematológicos, tumores cutáneos y sólidos.
- Afección actual o antecedentes de otras enfermedades inflamatorias (enfermedad inflamatoria intestinal o uveítis, entre otras).
- Presencia de síndrome metabólico (sobrepeso, HTA, dislipemia, hepatopatía,

diabetes).

- Existencia de trastornos psiquiátricos. <sup>(1, 41)</sup>

### 6.3. Clinimetría

A fin de estadificar la gravedad de la enfermedad de nuestro paciente, son necesarias las herramientas clinimétricas, visto que con la «regla de los 10», podemos definir como psoriasis grave a los pacientes con PASI > 10, BSA > 10 o DLQI > 10.

<sup>(8,1)</sup> Además, el empleo de escalas objetivas es fundamental para orientar al dermatólogo acerca de la toma de decisiones terapéuticas; ya sea de iniciar, modificar o mantener una terapia. Así mismo para poder determinar los objetivos del tratamiento, cuantificar la respuesta del mismo y lograr un correcto seguimiento.

Por otro lado, en nuestro sistema de salud es obligatorio documentar la gravedad de la psoriasis para obtener la autorización de parte de las obras sociales de manera de poder emplear los fármacos biológicos. También son fundamentales para valorar la respuesta en los ensayos clínicos, ya que no existe ningún biomarcador de la enfermedad ni otros criterios estandarizados. <sup>(8, 42)</sup>

Las escalas más utilizadas son:

- a) Índice de área y severidad de psoriasis (PASI):** es la escala más utilizada para evaluar la gravedad de psoriasis en placa. Sus desventajas se ven reflejadas al no permitir evaluar otras formas de presentación como psoriasis en gotas o palmoplantar y no brindar información acerca del impacto psicológico de la enfermedad en el paciente. <sup>(42)</sup>

Se realiza con una fórmula en la que se asigna a cada área de piel afectada un porcentaje de la superficie corporal total: a la cabeza un 10%; a las extremidades superiores un 20%; al tronco un 30%, y a las extremidades inferiores un 40%. Se valora el eritema, descamación, infiltración y extensión de las lesiones presentes (las primeras tres se cuantifican de 0 a 4, y la última se cuantifica según el porcentaje de área de superficie corporal comprometida). Asigna una puntuación de 0 a 72. Valores mayores a 10 puntos, se considera severa. También existen aplicaciones para dispositivos móviles que facilitan su realización. <sup>(1)</sup>

- b) Evaluación global del médico (PGA):** Esta herramienta solo evalúa las características de las lesiones de psoriasis en todo el cuerpo, midiendo el

grado de eritema, escama y grosor de las lesiones. En una escala de seis puntos, que va desde 0 (sin lesión) a 6 (grave); sin embargo, no proporciona información sobre la extensión de la enfermedad. Es una escala fácil y rápida para aplicar en el consultorio, otra ventaja es su buena correlación con el PASI, pero su desventaja es que es subjetiva y tiene escasa sensibilidad en valores intermedios. <sup>(42)</sup>

**c) Área de superficie corporal (BSA):** Consiste en el cálculo del área comprometida de la superficie corporal para evaluar gravedad. Se calcula el porcentaje de cada parte del cuerpo afectado por la psoriasis como la regla de los 9 para evaluar quemaduras, donde el 1% corresponde aproximadamente a la palma de la mano del paciente que se evalúa, pero deben tenerse en cuenta las diferencias con respecto a la edad. Su ventaja es que ha demostrado tener una correlación fuerte con el PGA y buena confiabilidad para el observador. La dificultad radica en el cálculo del porcentaje afectado cuando hay áreas de piel indemne entre placas pequeñas o en psoriasis guttata, o cuando hay zonas de discromía residual que no pueden considerarse propiamente afectadas. Además, su efectividad disminuye después de dos semanas de tratamiento y sobrevalora los casos leves. <sup>(8, 37, 42)</sup>

**d) Índice de calidad de vida dermatológica (DLQI):** Evalúa objetivamente la calidad de vida del paciente con psoriasis. Mediante 10 preguntas sobre el impacto que tuvo la enfermedad en la semana previa a su aplicación que incluyen la esfera personal, social y laboral del individuo. Cada pregunta tiene cuatro respuestas alternativas: "en absoluto", "un poco", "mucho" y "muchísimo", con puntajes de 0, 1, 2 y 3, respectivamente. Su calificación es entre 0 y 30. Sus ventajas son la facilidad de administración, buena validez y confiabilidad. Se considera fundamental la realización de esta escala con la misma importancia que el PASI para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Refleja como el prurito y dolor le generan al paciente muchos trastornos relacionados con alteración del sueño, frustración, baja autoestima y enfermedades psiquiátricas. Evalúa actividades cotidianas, laborales, deportivas y relaciones interpersonales. Además, evidencia altas tasas de desempleo, por ausentismo laboral de la enfermedad y su repercusión económica. <sup>(8, 42)</sup>

## Estudios previos para pesquisa de comorbilidades

Para detectar o descartar afecciones en los pacientes candidatos a tratamiento biológico, el dermatólogo deberá solicitar diferentes pruebas en una primera instancia: de analítica general, con recuento de células sanguíneas, función renal, estado metabólico, reactantes de fase aguda, serologías, pruebas de detección de infección por tuberculosis latente, laboratorio inmunológico y test de embarazo. En una instancia posterior si son necesarias se realizarán otras prácticas diagnósticas específicas en caso de sospecha de otra comorbilidad puntual. Dichos estudios se enumerarán a continuación.

### 1) Exámenes iniciales:

- Hemograma completo y recuento de plaquetas.
- Urea y creatinina.
- Análisis de orina completo.
- Enzimas hepáticas.
- Glucemia y hemoglobina glicosilada.
- Perfil lipídico.
- Perfil tiroideo.
- Eritrosedimentación.
- Proteína C reactiva. <sup>(1)</sup>
- Serología para HIV (anticuerpos VIH-1 y VIH-2, y antígeno VIH-1), Hepatitis A (IgM), Hepatitis B (antígeno de superficie y anticuerpo del core del VHB), Hepatitis C (PCR y IgG). <sup>(43)</sup>
- Serología para Chagas (IFI, ELISA, IHA).
- Serología para Sífilis, VDRL cuantitativa o TPHA.
- Varicela Zoster IgG.
- Serología para toxoplasmosis IgG.
- Serología para CMV IgG.

- Intradermorreacción de Mantoux (PPD), T-Spot TB o Quantiferon TB. <sup>(44, 45)</sup>
- FAN o ANA (anticuerpo antinúcleo), factor reumatoideo (FR o látex AR) (ante la sospecha de artritis psoriásica).
- Sub unidad beta de gonadotrofina (en mujer con edad fértil).
- Radiografía de tórax. <sup>(43)</sup>

2) Otros exámenes:

- Radiografía y ecografía de articulaciones sintomáticas en caso de artritis psoriásica.
- Cultivos de fauces, nasal y perianal.
- Antiestreptolisina o (ASTO).
- Examen micológico de uñas.
- Ecografía abdominal en casos de antecedentes de patología hepática, alcoholismo u obesidad.
- Ecografía doppler de vasos del cuello. IMC, circunferencia abdominal.
- Pesquisa de cáncer hematológico, cutáneo o sólido.
- Colonoscopia (si el paciente tiene síntomas compatibles para descartar Enfermedad inflamatoria intestinal).
- Evaluación oftalmológica para descartar la presencia de uveítis.
- Psicodiagnóstico. <sup>(40, 45)</sup>

En caso de detección de alguna alteración de éstos estudios, es muy importante el abordaje y el tratamiento multidisciplinario de las comorbilidades.

## **7. Biológicos aprobados para tratamiento de psoriasis**

Existe una gran cantidad de fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis. Algunos se han dejado de utilizar por razones de seguridad y otros continúan en fases de investigación actual. Los aprobados actualmente en Argentina son 9 fármacos que corresponden a 4 grupos.

### **1) ANTI- TNF- $\alpha$ : ETANERCEPT**

**INFLIXIMAB**

**ADALIMUMAB**

**CERTOLIZUMAB**

### **2) ANTI IL-12/23: USTEKINUMAB**

### **3) ANTI IL-17A: SECUKINUMAB**

**IXEKIZUMAB**

### **4) ANTI IL-23: GUSELKUMAB**

**RISANKIZUMAB**

A continuación, los cuadros 1, 2, 3 y 4, respectivamente, dan cuenta de la información pertinente a la clasificación por grupos de biológicos según el orden de presentación en el mercado y detallan: la estructura, el mecanismo de acción, el año de aprobación por la FDA, su vida media, la presentación farmacológica, su posología, marca registrada y el laboratorio que lo comercializa. También se visualiza en los mismos, los porcentajes de las respuestas PASI 75, 90 y 100 (de los últimos) que reflejan el porcentaje de mejoría de respuesta de los casos sobre el total de pacientes tratados. Además, se indica presencia de anticuerpos antidroga. Posteriormente se detallan los efectos adversos y observaciones por grupo. Por último, se mencionan consideraciones generales de todos los biológicos.

## 7.1. Biológicos anti –TNF. Cuadro 1.

ANTI- TNF	ETANERCEPT	INFLIXIMAB	ADALIMUMAB	CERTOLIZUMAB
<b>ESTRUCTURA</b>	Es una proteína dimérica de fusión, construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (TNFR2/p75), unido al dominio de la fracción constante (FC) de la IgG1 humana. Este componente FC contiene la región bisagra, la región CH2 y CH3, pero no la región CH1 de la IgG1. Obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino. (27)	Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino, quimérico, producido en células de hibridoma murino. Comprende una región variable de ratón y una región constante IgG1 humana. (3, 44)	Es un anticuerpo monoclonal humano recombinante expresado en células de ovario de hámster chino. (27)	Es un anticuerpo monoclonal, recombinante, formado por un fragmento Fab de un anticuerpo humanizado fabricado con Escherichia Coli conjugado con polietilenglicol. No contiene la región cristalizante del fragmento FC, que normalmente está presente en un AC completo y por lo tanto no fija al complemento, no causa citotoxicidad ni atraviesa la membrana transplacentaria. (27, 46, 47)
<b>MECANISMO DE ACCIÓN:</b>	Bloquea al TNF- $\alpha$ soluble. (27)	Bloquea a los dos componentes del TNF- $\alpha$ (celular y soluble). (48, 49, 27)	Bloquea al TNF- $\alpha$ unido al receptor de membrana celular. (27)	Bloquea al TNF- $\alpha$ unido al receptor de membrana celular. (27)
<b>APROBACIÓN FDA</b>	2004. (44)	2006. (49)	2008. (27)	2018. (27)
<b>VIDA MEDIA</b>	4,3 días. Es la más corta de todos los anti-TNF (ventaja sobre los efectos adversos). (27)	8 a 9,5 días. (27)	14 días. (27)	14 días. (27)
<b>PRESENTACIÓN</b>	Jeringa prellenada de 25 mg y 50 mg. (50)	Vial de 100 mg, después de la reconstitución cada ml contiene 10 mg. (51)	Jeringa prellenada, cada 0.4 ml contiene 40 mg de Adalimumab. (52)	Jeringa prellenada de 200 mg. (47)
<b>POSOLÓGÍA</b>	50 mg SC. 2 veces por semana, durante 12 semanas. Luego 25 mg dos veces por semana o 50 mg por semana. (27, 50)	5 mg/kg EV. en infusión lenta a las 0, 2, 6 semanas y cada 8 semanas. (con control durante las siguientes 2 hs). (51)	80 mg SC en semana 0, a la 1ª semana 40 mg y cada 2 semanas 40 mg. (52)	400 mg SC en las semanas 0, 2 y 4. Luego 200 mg cada 2 semanas. (53)
<b>MARCA</b>	ENBREL® (PFIZER). (50)	REMICADE® (JANSSEN). (51)	HUMIRA® (ABBV). (52, 54)	CIMZIA®. MONTEPELLIER. (53)

RESPUESTA	Semana 12 - 24. <sup>(44)</sup>	Semana 10. <sup>(49)</sup>	Semana 16. <sup>(54)</sup>	Semana 16. <sup>(53)</sup>
<b>EFICACIA PASI 75</b>	48% <sup>(44)</sup>	75.5% <sup>(44)</sup>	79% <sup>(43)</sup>	80% <sup>(53)</sup>
<b>EFICACIA PASI 90</b>	21% <sup>(55)</sup>	45.2% <sup>(44)</sup>	51% <sup>(43)</sup>	62% <sup>(53)</sup>
<b>ANTICUERPOS</b>	7% <sup>(27)</sup>	27%. <sup>(27)</sup>	8.4%. <sup>(27)</sup>	No hay datos disponibles.

### Observaciones sobre los fármacos anti -TNF:

- Riesgo de malignidad: usados como monoterapia no están asociados a riesgo de cáncer, sin embargo, si se administran en conjunto con otros inmunosupresores pueden alterar su perfil de seguridad. Pacientes con antecedente de neoplasia de tumor sólido que han fallado a otras terapias sistémicas podrían recibir inhibidores de TNF-  $\alpha$  (aunque es controversial, se debe evaluar el riesgo-beneficio). <sup>(44)</sup> En cuanto al cáncer cutáneo, los datos muestran un riesgo mayor de desarrollar cáncer cutáneo no-melanoma. <sup>(56)</sup>
- Riesgo de reactivación e infección por TBC: está relacionado con la imposibilidad de contener a la micobacteria. Debido a que el TNF-  $\alpha$  y sus citosinas dependientes son la clave en la defensa protectora contra el Mycobacterium Tuberculosis, ya que juegan un papel importante en el desarrollo y mantenimiento del granuloma que compartimenta los bacilos. Los anti TNF- $\alpha$  aumentan la incidencia 4-5 veces de desarrollar la infección, en pacientes con TBC latente, y además aumenta la probabilidad de desarrollar formas atípicas (extrapulmonar y diseminada). Sobre todo, con infliximab ya que bloquea los dos componentes el celular y el soluble del TNF. <sup>(57, 48)</sup> La incidencia de infección de TBC latente en nuestro medio en pacientes psoriásicos tratados con anti-TNF es del 29% <sup>(58)</sup> y la incidencia de TBC activa estimada en Latinoamérica es de 41 casos por cien mil habitantes. Por lo tanto son imperativos su detección y tratamiento. <sup>(59)</sup>
- HIV, HBV, HCV: se debe tener precaución en pacientes que tengan afecciones preexistentes relacionadas con la inmunosupresión. Los pacientes HIV pueden recibirlos si se realiza la terapia antiretroviral, una vez mejorada la inmunidad. <sup>(48)</sup> Pacientes con hepatitis B crónica corren riesgo con la terapia biológica de reactivar y agravar su hepatitis, con desenlace fatal; entonces siempre debe

realizarse tratamiento antiviral y monitorización. En cuanto a la hepatitis c, no modifican la carga viral ni la función hepática.

- Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) podrían beneficiarse con esta terapia. <sup>(43)</sup>
- Tienen eficacia establecida sobre artritis psoriásica, ya que inhiben la progresión del daño articular. <sup>(44)</sup>

### **Efectos adversos de fármacos anti-TNF:**

- Desarrollo o exacerbación de enfermedades desmielinizantes. Por lo tanto, están contraindicados en casos de historia personal o familiar de primer grado. <sup>(43, 44)</sup>
- Hepatotoxicidad, especialmente con infliximab. <sup>(44)</sup>
- Exacerbación o aparición de ICC. En la insuficiencia cardíaca I y II se aconseja realizar un ecocardiograma antes del tratamiento y en las de clases III y IV de la clasificación de la NYHA está contraindicada la terapia Anti TNF. <sup>(27)</sup>
- Citopenia. <sup>(44)</sup>
- Reacciones en el sitio de inyección: Pueden ser leves: como reacción pruriginosa o moderadas a severas, desde eritema macular a placas anulares eritematosas. <sup>(44)</sup>
- Reacciones de infusión: Agudas ocurren durante o dentro de las 24 hs de la infusión (sobre todo por infliximab). Se pueden prevenir utilizando pretratamiento con difenhidramina y paracetamol, pueden resolver espontáneamente con la reducción o pausa temporal de la velocidad de infusión. Leves a moderadas (náuseas, fiebre, eritema y picazón). Graves (hipotensión, opresión torácica, dificultad respiratoria, disnea, broncoespasmo, edema laríngeo y urticaria) con necesidad de interrupción inmediata de la perfusión. Tardías: se dan 1-14 días después de la infusión (mialgia, artralgia, dolor de cabeza, fiebre, erupción cutánea y fatiga). <sup>(44)</sup>
- Reacciones paradójicas: los anti-TNF-  $\alpha$ , a través de la alteración del equilibrio entre el TNF-  $\alpha$  y el interferón-  $\alpha$ , en pacientes que reciben el tratamiento para otra enfermedad inflamatoria, pueden generar inducción de novo de lupus like reversible, sin complicaciones renales o del SNC. <sup>(44)</sup>. También, la psoriasis

pustulosa, palmoplantar, en placas y en gotas pueden empeorar su estado preexistente o virar a otro tipo morfológico. <sup>(44, 27)</sup>

## 7.2. Biológicos anti IL-12/23. Cuadro 2.

<b>ANTI IL-12/23</b>	<b>USTEKINUMAB</b>
<b>ESTRUCTURA</b>	Anticuerpo monoclonal IgG totalmente humano, que se produce en una línea celular del mieloma de ratón. <sup>(27)</sup>
<b>MECANISMO DE ACCIÓN:</b>	Bloquea la subunidad P40 de las interleucinas 12 y 23 para la unión del linfocito T indiferenciado. Previene la diferenciación y expansión clonal de los linfocitos Th1 y Th17. <sup>(27)</sup>
<b>APROBACIÓN FDA</b>	2009. <sup>(27)</sup>
<b>VIDA MEDIA</b>	21 días. <sup>(27)</sup>
<b>PRESENTACIÓN</b>	Jeringa prellenada de 45 mg. <sup>(60)</sup>
<b>POSOLOGÍA</b>	-Menos de 100 kg: 45 mg. SC. -Más de 100 Kg: 90 mg. SC. -Semana 0, 4 y luego cada 12 semanas. (4 veces al año). <sup>(27)</sup>
<b>MARCA</b>	STELARA® (JANSSEN) <sup>(60)</sup>
<b>RESPUESTA</b>	Semana 12. <sup>(44)</sup>
<b>EFICACIA PASI 75</b>	45 mg: 67% - 90 mg: 76%. <sup>(29)</sup>
<b>EFICACIA PASI 90</b>	45 mg: 42% - 90 mg: 51% <sup>(29)</sup>
<b>ANTICUERPOS</b>	SI <sup>(44)</sup>

### Efectos adversos de fármacos anti IL-12/23.

- Los eventos adversos comúnmente reportados fueron leves: infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea y artralgia. <sup>(61)</sup>
- En los estudios no hubo infecciones serias. <sup>(44, 61)</sup>
- En los estudios no hubo enfermedades desmielinizantes. <sup>(44, 61)</sup>
- En los estudios no hubo hallazgos de neoplasias o síndrome linfoproliferativo. <sup>(61)</sup> La inhibición de la vía IL-12/IL-23 limitaría tanto los efectos antitumorales de IL-12 como la promoción tumoral ejercida por IL-23. <sup>(19)</sup>
- En los estudios no hubo aumento de eventos cardiovasculares (IAM o stroke), ni muertes. <sup>(61)</sup>

### 7.3. Biológicos anti IL-17 A. Cuadro 3.

ANTI IL-17A	SECUKINUMAB	IXEKIZUMAB
<b>ESTRUCTURA</b>	Anticuerpo monoclonal recombinante humano, selectivo de la interleuquina 17A, IgG1. <sup>(27)</sup>	Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de tipo IgG4. <sup>(27)</sup>
<b>MECANISMO DE ACCIÓN</b>	Se dirige a la IL-17A e inhibe su interacción con el receptor de IL-17. <sup>(27)</sup>	Se une con alta afinidad y de forma específica a la IL-17A neutraliza tanto a la IL-17A como IL-17F. <sup>(27)</sup>
<b>APROBACIÓN FDA</b>	2015. <sup>(27)</sup>	2016. <sup>(27)</sup>
<b>VIDA MEDIA</b>	27 días. <sup>(27)</sup>	13 días. <sup>(27)</sup>
<b>PRESENTACIÓN</b>	Jeringa prellenada de 150 mg. <sup>(62)</sup>	Jeringa prellenada de 80 mg. <sup>(63)</sup>
<b>POSOLOGÍA</b>	300 mg, subcutáneos, en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, luego cada 4 semanas. <sup>(62)</sup>	2 dosis de 80 mg subcutáneos, en la semana 0, seguidas de 80 mg durante las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, luego una dosis de mantenimiento de 80 mg mensuales. <sup>(63)</sup>
<b>MARCA</b>	COSENTIX® (NOVARTIS). <sup>(62)</sup>	TALTZ® (Elli lilly) <sup>(63)</sup>
<b>RESPUESTA</b>	Semana 16. <sup>(44)</sup>	Semana 12. <sup>(64)</sup>
<b>EFICACIA PASI 75</b>	71%. <sup>(65)</sup>	82,1% con 160 mg. <sup>(66)</sup>
<b>EFICACIA PASI 90</b>	79%. <sup>(65)</sup>	71,4% con 160 mg. <sup>(66)</sup>
<b>EFICACIA PASI 100</b>	28,6%. <sup>(65)</sup>	39,3% con 160 mg. <sup>(66)</sup>
<b>ANTICUERPOS</b>	0,4%. <sup>(67)</sup>	SI. <sup>(43)</sup>

## Efectos adversos de fármacos anti IL-17A:

En atención a este grupo, los estudios demostraron eficacia sostenida por un excelente perfil de seguridad con escasos efectos adversos (EA) a lo largo del tiempo.

(66)

- Los EA más frecuentes reportados fueron infección de vías aéreas superiores, cefalea, candidiasis, herpes oral (66) y neutropenia, (27) aunque no demostraron gravedad y no han necesitado suspender el biológico.
- En los estudios no hubo eventos cardiovasculares graves. (66)
- Se apreció relación con el desarrollo de EEII, motivo por el cual están contraindicados en pacientes con historia personal, familiar o EEII activa. (31)
- Están vinculados con candidiasis mucocutánea, ya que la vía bloqueada es la responsable de la defensa contra patógenos fúngicos.
- Se ha visto interacción con warfarina y hepatotoxicidad. (31, 44)

### 7.4. Biológicos anti IL-23. Cuadro 4.

ANTI IL-23	GUSELKUMAB	RISANKIZUMAB
<b>ESTRUCTURA</b>	Anticuerpo monoclonal de IgG1 completamente humano, producido en células de ovario de hámster chino. (27)	Anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1). (27)
<b>MECANISMO DE ACCIÓN:</b>	Se une selectivamente a la subunidad p19 de IL-23, inhibe su interacción con el receptor de IL-23, evitando su señalización. (27)	El mismo que el de guselkumab. (44, 68)
<b>APROBACIÓN FDA</b>	2017. (27)	2019. (44)
<b>VIDA MEDIA</b>	17 días. (27)	11 días. (44)
<b>PRESENTACIÓN</b>	Jeringa prellenada de 100 mg/ml. (69)	Jeringa prellenada de 75 mg. (70)
<b>POSOLOGÍA</b>	100 mg en inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas. (27)	150 mg en la semana 0 y 4, de allí en adelante cada 12 semanas. (70)
<b>MARCA</b>	TREMFYA (JANSSEN). (69)	SKYRIZI® (Abbvie). (70)
<b>RESPUESTA</b>	Semana 16. (28, 71)	Semana 16. (70)
<b>EFICACIA PASI 75</b>	91,2% (72)	88% (68)
<b>EFICACIA PASI 90</b>	73,3 % (72)	81% (68)
<b>EFICACIA PASI 100</b>	37,4% (72)	48% (68)
<b>ANTICUERPOS</b>	5.3% (títulos bajos). (44)	24% (70)

### **Efectos adversos de fármacos anti- IL.23:**

Respecto a los eventos adversos más comúnmente experimentados por ambos fármacos de este grupo, fueron afecciones leves. Las infecciones de las vías respiratorias superiores representaron el efecto adverso más frecuente reportado (por virus, bacterias o no especificadas), incluyendo sinusitis, rinitis, nasofaringitis y faringitis. Fueron frecuentes las infecciones por tiñas, cefalea, prurito, fatiga, reacción en el sitio de inyección. Por último, con menor frecuencia fue notificada la presencia de foliculitis. (70, 71, 72, 28, 68)

## 7.5. Consideraciones generales de los biológicos

Si bien es cierto que los fármacos más estudiados son los que llevan más tiempo en el mercado, pudimos observar en la literatura además de las características específicas de grupo, algunas apreciaciones en común:

- Todos aumentaron el riesgo de infecciones de vías aéreas superiores y partes blandas, TBC, infecciones oportunistas (histoplasmosis, candidiasis mucocutánea), parasitosis y virosis (herpes zóster y herpes simple). <sup>(27)</sup>
- Las infecciones no complicadas que requieren antibióticos no necesitan interrupción de la terapia biológica. <sup>(44)</sup>
- La pesquisa de las serologías para hepatitis (B y C), HIV y PPD son importantes ya que pueden existir infecciones asintomáticas que deberán requerir tratamiento previo al inicio del biológico. Si se presenta infección oculta o activación durante el tratamiento biológico por falta de inmunización previa, dichas enfermedades podrán ser muy graves y serán motivo de suspensión del biológico, ocasionando una demora en el tratamiento correspondiente de la psoriasis. Por esta razón se deberán descartar antes del inicio del biológico y anualmente. <sup>(48)</sup>
- En cuanto a la pesquisa de hepatitis A, sarampión o virus Varicela Zóster (VZ), se deberá solicitar IgG. En caso de ser negativa se deberá realizar inmunización pertinente con vacuna o con inmunoglobulina y un control serológico post exposición. Para la Toxoplasmosis si el paciente no tiene protección (IgG negativa) deberán tomarse las mismas medidas higiénico-dietéticas de prevención que en el embarazo. <sup>(27,42,43)</sup>
- Todos pueden generar reacción de hipersensibilidad a la droga o excipientes. <sup>(44)</sup>
- Los procesos autoinmunes ya sean psoriasis, vasculitis, eritema nudoso, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico y hepatitis autoinmune pueden desencadenarse o exacerbarse como reacciones paradójales, sobre todo con los Anti-TNF. <sup>(44)</sup>
- Se recomienda ingestión de alimentos bien cocidos, además de lavar

adecuadamente las frutas y verduras que se consuman crudas. Se desaconseja el consumo de productos lácteos no pasteurizados, como quesos blandos, que no garanticen un proceso de ausencia de la carga bacteriana. <sup>(48)</sup>

- Las cirugías menores consideradas como procedimientos quirúrgicos sin interrupción de la técnica estéril, pueden realizarse sin suspender la terapia biológica. Pero las cirugías mayores, de riesgo moderado a alto que incluyen intervenciones quirúrgicas del tracto respiratorio, gastrointestinal o genitourinario, tanto como aquellos procedimientos en los que hay interrupción de la técnica estéril (por presencia de secreción, infección activa o tejido desvitalizado), requieren un enfoque individualizado de los factores de riesgo y comorbilidades de cada paciente. Si para estas últimas se considera necesario, el agente biológico podrá suspenderse aproximadamente de 3 a 4 vidas medias antes y hasta 1 a 2 semanas después de la cirugía electiva (en ausencia de complicaciones postoperatorias). <sup>(44)</sup>
- El agravamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo de enfermedad de Crohn está descrita por el anti-IL 17 (secukinumab). Contrariamente se observó en un modelo de ratón con colitis ulcerosa, efectos beneficiosos ante el uso de anti-IL 23. Ya que los bajos niveles de IL-23 inducen la diferenciación de células Th17 no patogénicas, manteniendo niveles fisiológicos de IL-17. <sup>(27)</sup>
- Se debe evitar la terapia con antagonistas del TNF en personas con insuficiencia cardíaca grave (clase III y IV de la NYHA) <sup>(43)</sup>
- Todos los biológicos pueden generar AC ya sean neutralizantes o no, de todas formas, ambos AC pueden disminuir la eficacia y la seguridad del fármaco. <sup>(27)</sup>
- Las contraindicaciones absolutas son hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes, como así también la presencia de infecciones activas clínicamente importantes. <sup>(44)</sup>
- El seguimiento de los pacientes tratados con biológicos deberá ser trimestral o dos veces al año. <sup>(44)</sup>
- Se deberá denunciar a la ANMAT cualquier efecto adverso. <sup>(73)</sup>

## 7.6. Vacunación en pacientes tratados con biológicos

Cabe destacar que los pacientes bajo tratamiento biológico son considerados según la *Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas*, **inmunodeprimidos de alto riesgo** de contraer enfermedades infecciosas, algunas prevenibles con vacunación o inmunoprofilaxis activa o pasiva. Por lo tanto, el objetivo de la vacunación es:

- **Proteger al paciente** de enfermedades inmunoprevenibles, ya que éstas son más frecuentes y severas.
- **Restaurar la inmunogenicidad** perdida por el tratamiento inmunosupresor.
- **Evitar el surgimiento de enfermedades inmunoprevenibles**, ya controladas en la población general, por exposición de pacientes susceptibles que reciben inmunosupresor.

Si bien es de elección vacunar antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor siempre que sea posible, por aportar mayor beneficio inmunológico, relacionado con superior inmunogenicidad (dada la capacidad que tienen los antígenos vaccinales de activar la respuesta inmune), no está justificado retrasar el inicio terapéutico si el mismo fuera imperioso. <sup>(74)</sup>

Además, se debe recordar que es prudente volver a vacunar luego de finalizado el período de mayor inmunosupresión generada por el fármaco, para obtener mejor respuesta inmune a la vacuna. <sup>(48)</sup>

Las diferencias principales se refieren a los intervalos temporales que se deben respetar entre el tratamiento y el uso de vacunas, especialmente de las atenuadas.

- Las vacunas inactivas no están contraindicadas y aunque se pueden administrar durante todo el tratamiento, se recomienda vacunar 2 semanas antes del inicio del tratamiento inmunosupresor para obtener una respuesta óptima.
- Las vacunas a gérmenes vivos atenuados están contraindicadas intratratamiento, porque pueden causar infecciones graves con gran replicación de los antígenos; por lo cual éstas últimas, -se deberán administrar 4 semanas antes y respetar un período de 3 a 6 meses una vez finalizado el tratamiento biológico para volver a aplicarlas, -o bien, será necesario

interrumpir el biológico 2 a 3 vidas medias antes y después de colocarlas. (43, 44, 74)

### **Vacunas indicadas (gérmenes inactivados)**

- Antineumocócica Conjugada 13 valente (PVC) y Polisacárida (PPSV 23). Pacientes inmunocomprometidos adultos de 19 años o más, que estén vírgenes de vacuna o que no recibieron ninguna de las dos, se puede colocar el esquema combinado: iniciar con Neumo 13 (1° dosis), a las 8 semanas Neumo 23 (2° dosis), a los 5 años Neumo 23 (3° dosis) más Neumo 23 (4° dosis). Ésta pauta 3+1 también puede usarse en mayores de 65 años que no estén inmunocomprometidos pero que planeen iniciar un biológico. (75)
- Antigripal (es de aplicación anual y de por vida).
- Hepatitis B (se debe iniciar o completar esquema y controlar AC a los 30-40 días para evaluar seroconversión).
- Hepatitis A.
- Difteria- tétanos (DTa) (se coloca a los 17 y 10 años).
- HPV cuadrivalente (en inmunocompromiso por enfermedad o medicamento hay escasos datos disponibles sobre su seguridad y la inmunogenicidad en estos pacientes). (76)
- Meningococo cuadrivalente (corresponde a serotipos A, C, Y, W135Y).

### **Vacunas contraindicadas (gérmenes vivos atenuados)**

- BCG.
- Triple viral (Sarampión, Rubéola, Parotiditis). Hay que iniciar o completar esquema.
- Fiebre tifoidea vía oral.
- Fiebre amarilla (indicada en habitantes de zonas de riesgo o en pacientes que viajen a dichas zonas).
- Influenza intranasal.
- Sabin oral.
- Rotavirus.
- Varicela.

- Herpes zóster.
- Salmonela Tiphya oral.
- FHA (CANDID I). Se coloca los 15 años en habitantes de zonas de riesgo.  
(74)

Es imprescindible vacunar al personal sanitario y convivientes que estén en contacto con el paciente inmunocomprometido que recibe biológicos. En caso de lactantes que conviven con ellos, en lo posible utilizar la Salk, ya que la Sabin está contraindicada. Si el paciente convive con un lactante que recibió Sabin o la vacuna contra el rotavirus, el paciente inmunodeprimido no debe estar en contacto con dicho lactante hasta un mes posterior a la vacuna. Y en ambos casos se deberán extremar medidas de higiene para el manejo de pañales y excretas. (48)

Se describirá la vacunación en el embarazo y lactancia en los respectivos apartados.

## 8. Objetivos terapéuticos

Para poder alcanzar los objetivos del tratamiento, los mismos deben ser consensuados con el paciente buscando mitigar las manifestaciones clínicas y comorbilidades en el menor tiempo posible. Deben estar orientados a disminuir el impacto sobre los órganos diana, toxicidad y efectos adversos, para sostener una adecuada calidad de vida, con mantenimiento de la respuesta a largo plazo. De manera de lograr equilibrar un razonable riesgo-beneficio de la terapéutica empleada. (1, 8, 42, 77)

### 8.2. Esquemas terapéuticos

Por cuestiones económicas y de administración de recursos en nuestro país se utiliza el tratamiento escalonado, es decir, en segunda o tercera línea, luego de falta de respuesta, falla, o desarrollo de toxicidad del tratamiento previo. (27) Aunque en muchos países están proponiendo su uso en primeras instancias, reemplazando a los tratamientos sistémicos convencionales. (38)

Existen varias posibilidades terapéuticas para abordar, según la necesidad de cada paciente, tales son:

- **Tratamiento escalonado**, es el tratamiento en fases, o sea luego de otros tratamientos convencionales. Ahora bien, *Amatore F. y colaboradores* propusieron en caso de necesidad de un biológico como primera línea terapéutica, considerar el adalimumab, etanercept y ustekinumab. (13)
- **Transición de la terapia sistémica convencional a biológicos**, cuando sea necesario por razones de seguridad, podría requerir el paciente un período libre de tratamiento hasta que los parámetros de seguridad se hayan normalizado o estabilizado. Cuando se cambia por razones de falta de eficacia, se puede realizar la transición directamente respetando las dosis de inducción de dichos fármacos o puede considerarse superposición de ambos tratamientos. (78)
- **Transición a otro biológico**, esta modalidad puede requerirse ya sea por razones de falta de eficacia o intolerancia. Según la *Academia Española*, si la falta o pérdida de eficacia es el motivo, recomienda cambiar a otro anti-TNF o a ustekinumab. (37) Si bien podría aumentar el riesgo de generar anticuerpos

antidroga cambiando a un biológico del mismo grupo, no está contraindicada ésta modalidad. <sup>(27)</sup> Si el cambio se debe realizar por efecto adverso, se puede cambiar a un fármaco de otra clase. <sup>(37)</sup> La transición puede hacerse sin periodo de lavado <sup>(10)</sup> (tan pronto como esté disponible para el paciente), mientras que otros expertos recomiendan esperar un período de 3 o 4 vidas medias. <sup>(44)</sup>

- **Terapia combinada**, es aquella a la cual se le añade tratamiento tópico, fototerapia, acitretín, metrotexato o ciclosporina. <sup>(37)</sup>
- **Tratamiento Continuo**, sin interrupciones, es el de elección para todos los productos biológicos. <sup>(44)</sup>
- **Terapia intermitente**, cuando una vez alcanzada y estabilizada una respuesta terapéutica completa o submáxima (PGA 0- 1, > PASI 75) se procede a suspender temporalmente el biológico (períodos off) hasta el momento de la recaída. A pesar de su impacto potencial sobre la eficacia (prolongación de supervivencia del biológico), <sup>(79)</sup> se corre el riesgo de generar un rebrote de la enfermedad. *El Consenso Internacional de Psoriasis (IPC)* discutió que el uso de esta modalidad depende del motivo de interrupción y de la decisión de cada profesional. <sup>(80)</sup>

## 8.2. Evaluación terapéutica

Para comprender el momento oportuno de evaluar el tratamiento es necesario definir las dos fases del mismo:

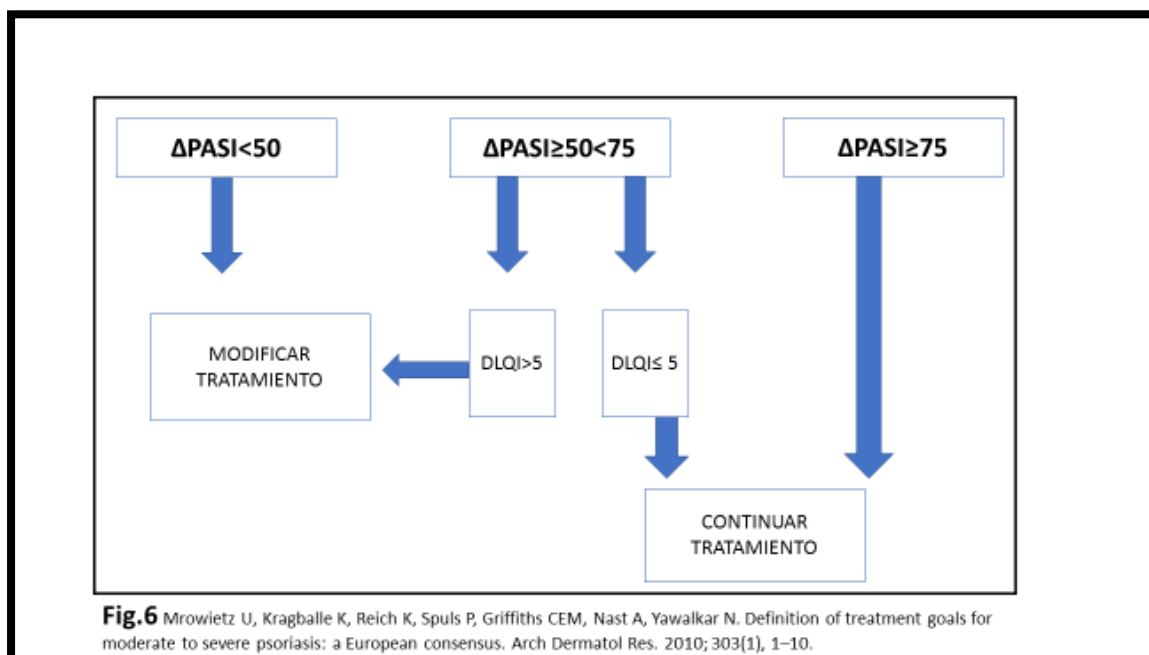
- Fase de inducción: es la primera fase, se extiende desde el inicio del tratamiento hasta la semana 16-24 dependiendo el medicamento, o sea que comprende al tiempo transcurrido entre el inicio de la terapia y la inducción de la remisión.
- Fase de mantenimiento: es la segunda fase, se trata del período de tratamiento que comienza después del período de inducción, puede durar semanas, años o incluso toda la vida dependiendo de las necesidades del paciente.

Por lo tanto, se debe evaluar y documentar la mejoría del paciente al final de la primera etapa y luego a intervalos regulares (dos o tres meses). <sup>(79, 37, 27)</sup>

Al evaluar el tratamiento empleado pueden suceder **tres escenarios** posibles, es decir que exista: A) falla terapéutica, B) una respuesta intermedia o C) éxito

terapéutico. Dependiendo de las condiciones biológicas y ambientales del paciente, intercurencia de otras enfermedades, adherencia al tratamiento y de la eficacia del fármaco (metabolismo y farmacocinética). (43, 44, 81)

Hasta años atrás se utilizaba para la evaluación de tratamiento el esquema propuesto en el año 2010 por un consenso de expertos europeos, conformado por Mrowietz U. y col. Quienes definieron en base a estos conceptos, el requisito mínimo para la eficacia de cualquier la terapia, basado una reducción de al menos un 50% en el PASI basal del paciente ( $\Delta$ PASI 50). Si esto no se cumplía existía **falla terapéutica**, que podía ser primaria, o sea al final de la fase de inducción, o secundaria en la fase de mantenimiento; si esto último sucedía el tratamiento debía modificarse. Cuando el PASI se reducía al menos un 75% con respecto al PASI inicial ( $\Delta$ PASI 75), el régimen de tratamiento podía continuar, porque lo consideraban como objetivo ideal o **éxito terapéutico**. Si la reducción del PASI era al menos 50% pero menos de 75%, es decir una **respuesta intermedia**, había que decidir si se modificaba el régimen terapéutico de acuerdo con DLQI. (77)



*Mattei y col.* En 2013 estudiaron la correlación entre el  $\Delta$ PASI - DLQI y vieron que los pacientes con PASI >75% del basal, tienen mejor traducción predecible en la calidad de vida (DLQI). (82) Por esto la relevancia clínica de PASI ha sido cuestionada y, por lo tanto, se debe complementar con el DLQI.

En efecto, todos los expertos coinciden en la actualidad, en que la modificación del tratamiento se debe realizar cuando sea necesario a través de: el reemplazo de la droga, ajuste de la posología (aumentando dosis, modificando frecuencia de administración, aumentando o acortando intervalo entre dosis) o con tratamiento combinado (añadiendo tratamiento tópico, UVB, acitretín, metrotexato o ciclosporina)<sup>(37)</sup>

Anteriormente, la reducción del 75% en el PASI (respuesta PASI 75 o  $\Delta$ PASI 75) respecto al valor basal era el objetivo primario en la mayoría de los estudios controlados aleatorizados (ECA).<sup>(83)</sup> Ahora bien, al comparar la respuesta clínica del paciente con el PASI inicial en la práctica, se observó que si bien, se obtenía la reducción del 50 o 75%, había pacientes que permanecían con PASI elevado y continuaban dentro de la categoría de moderado a severo, a pesar de haber mejorado clínicamente. Es por esto que respuesta PASI 50 ( $\Delta$ PASI 50) y respuesta PASI 75 ( $\Delta$ PASI 75) están hoy en día desactualizados.<sup>(13)</sup>

### 8.3. Modificaciones del paradigma terapéutico

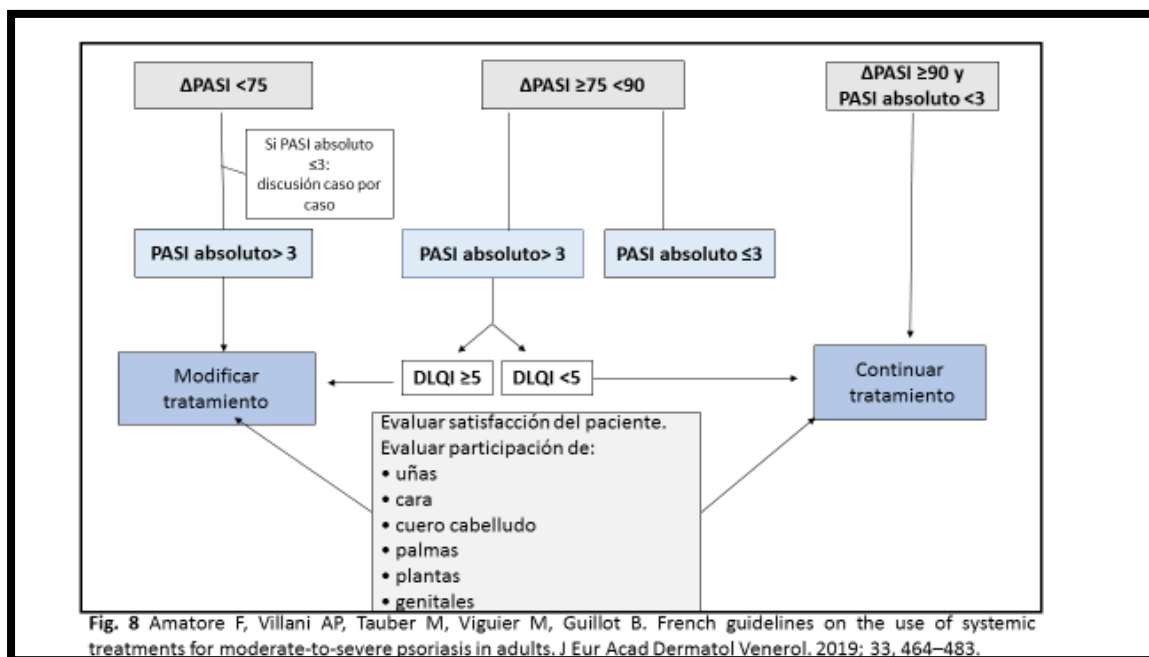
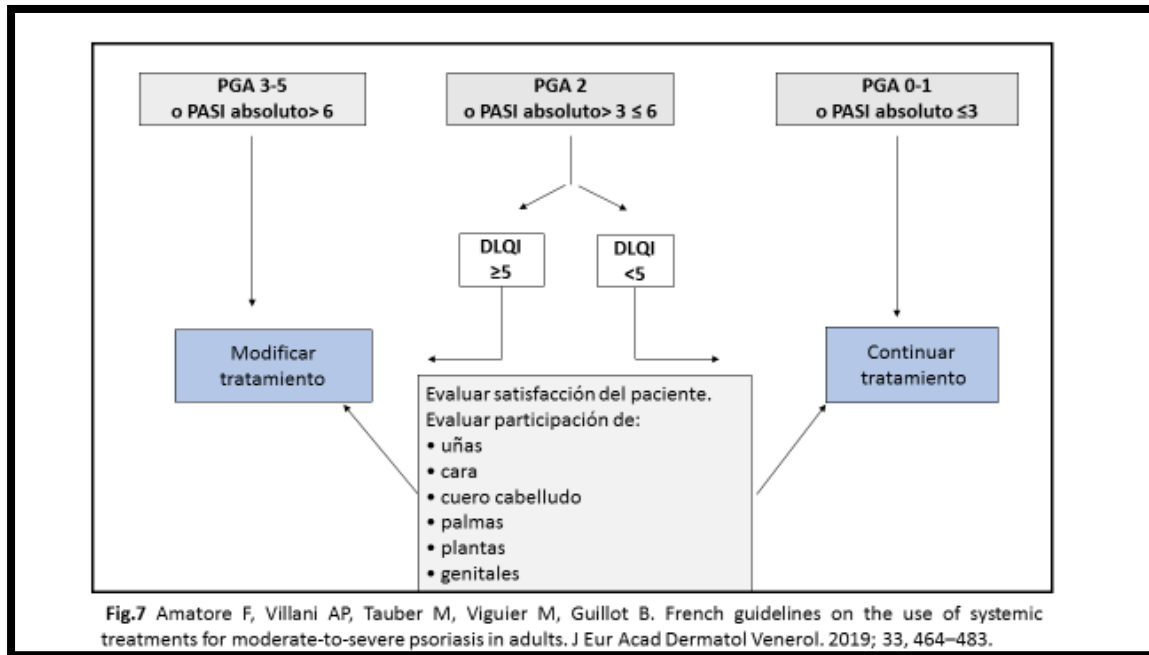
En la era de los biológicos, con mayor experiencia actualmente, se ha visto que **PASI 90 y 100** han adquirido mayor relevancia por la elevada eficacia de los nuevos biológicos de segunda generación (a partir de los fármacos anti IL-17).<sup>(83)</sup> *Norlin J.M. y col.* Han sugerido recientemente en el año 2019, que PASI 90 debería ser *el nuevo* parámetro estándar de valoración al medir la eficacia de los productos farmacéuticos para la psoriasis. Por lo tanto, la comunidad dermatológica debería recurrir a nuevos puntos finales en la práctica clínica, que se centren en el aclaramiento de la piel, en lugar de una reducción relativa de las lesiones de psoriasis. A su vez los umbrales basados en niveles absolutos de PASI podrían ser más relevantes y también se debería incluir el PASI absoluto a todos los ensayos clínicos pivotales para poder comparar mejor con la práctica clínica. Entonces, el **PASI absoluto** es un parámetro más específico para definir éxito terapéutico, tanto como para medir la eficacia de un fármaco y evaluar los efectos a largo plazo.<sup>(81,83)</sup>

Finalmente, *Amatore F. y col.* Propusieron en las *Guías Francesas* utilizar para el uso de tratamientos sistémicos en adultos con psoriasis moderada a severa, **dos algoritmos de decisión** actualizados (cuadros 7 y 8), basados en los nuevos criterios de evaluación terapéutica:

- **PASI absoluto  $\leq 3$** : por ser más fácil de calcular que la respuesta PASI 75, ya que es independiente de las variaciones de la gravedad inicial y reflejan mejor el estado limpio o casi limpio de las lesiones del paciente, vinculados con un PGA de 0-1.
- **DLQI 0 o 1**: para evaluar la ausencia del impacto de la psoriasis en la calidad de vida.
- **Respuestas PASI 90 y PASI 100** (a pesar de que varios autores cuestionan su relevancia clínica en comparación con la respuesta PASI 75).

Además, éstas guías sugieren implementar en los algoritmos futuros resultados informados por los pacientes, su correlación con el PASI residual, absoluto y la **escala visual** analógica de **prurito o dolor** (que pocas veces se usa en consultorio, aunque

debería ponerse en práctica para poder evaluar signos y síntomas de la enfermedad), así como también procurar incorporar la toma de decisiones compartida con los pacientes. (13)



## **9. Manejo de casos especiales**

Es conveniente mencionar casos particulares que por comorbilidades o por razones fisiológicas requieren de un enfoque específico.

### **9.1. Tuberculosis activa y latente**

Como ya se ha mencionado anteriormente, la reactivación, infección o reinfección por *Mycobacterium tuberculosis*, está más relacionada con la utilización de los anti-TNF, seguido por los anti-IL 12/23, luego por los anti IL-17. Si bien, no se registraron casos con los anti- IL 23, los pacientes con psoriasis tratados con cualquier biológico, cuentan con probabilidad de desarrollar formas diseminadas y atípicas de la enfermedad. Por ende, es importante su identificación y tratamiento. <sup>(44, 59)</sup>

Entonces, para su detección hay que evaluar mediante la historia clínica, antecedentes personales de tuberculosis (TBC) o contactos con enfermos. También se debe interrogar y buscar a través del examen físico síntomas que pueden incluir: pérdida de peso inexplicable, sudor nocturno, tos crónica, hemoptisis y linfadenopatía.

<sup>(43)</sup> Además de solicitar radiografía de tórax anual, en búsqueda de granulomas calcificados, cavernas, foco de Gohn o cicatrización apical compleja, <sup>(57)</sup> junto con la prueba de detección de TBC latente con la Intradermorreacción de Mantoux (PPD). Es considerada ésta última positiva si es mayor o igual a 5 mm en un paciente inmunodeprimido (hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes previo al inicio del tratamiento biológico ya se encuentran bajo tratamiento con inmunosupresor). <sup>(27, 59)</sup> Son necesarias entonces, éstas pruebas al inicio del tratamiento con inmunosupresor y anualmente, sobre todo en pacientes con alto riesgo, como por ejemplo contactos con personas con TBC activa, o viajes a zonas endémicas. <sup>(44, 56)</sup>

Ahora bien, la PPD no es una prueba apropiada para detectar tuberculosis latente (ITL), por la posibilidad de arrojar resultados falsos positivos, sin significar reactivación de la ITL. Dado por la pobre especificidad en individuos vacunados con BCG, sumado a que los antígenos contenidos en el derivado proteico purificado se encuentran también en otras micobacterias. Además, tiene poca sensibilidad en pacientes con enfermedad inflamatoria bajo tratamiento inmunosupresor, con posibilidad de dar falsos negativos. <sup>(57, 59)</sup> Para aumentar la sensibilidad debido al efecto booster (efecto

de empuje) sobre los falsos negativos, se debe repetir la PPD entre los 7–15 días en caso de que la primera sea negativa o dudosa, ya que puede tratarse de un falso negativo o anergia, entonces si la misma vuelve a negativizar, significa que el paciente no está protegido por lo que se deberá vacunar. <sup>(84)</sup> Hay que considerar que si la primera es positiva o falsamente positiva nunca debe repetirse, ya que seguirá siendo positiva en la mayoría de los casos y además al repetir la prueba existe un potencial riesgo de reacción grave, por consiguiente, en estos casos no tiene utilidad clínica. <sup>(59)</sup>

Por último, para descartar tanto falsos positivos como negativos de la PPD, las pruebas de liberación de interferón gamma de células T (IGRA) en sangre periférica, han desarrollado un enfoque inmunodiagnóstico alternativo (no disponibles en nuestro país aún), como el T-SPOT. TB® y el Quantiferon TB- Gold®. Los mismo aportan mayor sensibilidad diagnóstica para ITL en pacientes en tratamiento con inmunosupresores. Se debe tener precaución al interpretar el resultado del Quantiferon porque puede seguir siendo positivo después del tratamiento de ITL. <sup>(44)</sup>

En caso de sospecha de TBC latente el *Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC)* recomienda su tratamiento en todos los pacientes que estén por iniciar un anti-TNF (en la práctica debemos realizarlo previo a cualquier biológico usado en psoriasis). Por lo tanto, en caso de: - PPD positiva ( $\geq 5$  mm de induración). - Técnica IGRA positiva. - PPD o IGRA negativo, pero con evidencia de enfermedad tuberculosa pasada en la radiografía de tórax (fibrosis regional con o sin adenopatías hiliares). O - si hay constancia epidemiológica de la exposición previa a TBC (contacto estrecho); se debe administrar tratamiento de la ITL por 6-9 meses. Con isoniazida 5 mg/kg/día en adultos y en niños 10 mg/kg/día con un máximo de 300 mg/día, o bien, en caso de intolerancia, rifampicina 600 mg/día durante 4 meses (aunque no está disponible en Argentina). Otra posibilidad es usar isoniazida asociada a rifampicina por 3 meses.

En conclusión, el biológico se puede iniciar al mes del tratamiento de la ITL. <sup>(27)</sup> Se sugiere suspender el biológico si el paciente desarrolla reactivación, infección o reinfección (TBC activa) y se debe aplazar el tratamiento biológico hasta después de haberla tratado. <sup>(59, 27)</sup> Hay que ser cauteloso con la suspensión del biológico, por la probable reacción paradójica ocasionada por el síndrome de reconstitución inmune

(SRI), fenómeno descrito sobre todo en formas diseminadas. <sup>(48)</sup>

## 9.2. Malignidad

Existe la preocupación sobre el pronóstico de pacientes que han padecido cáncer, ya que la edad, el efecto de la inflamación crónica y los tratamientos inmunosupresores previos, ya sea biológicos y no biológicos, son predictores significativos de dicho riesgo.

Se vio que los inhibidores del TNF en psoriasis tienen mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma, comparado con pacientes con artritis reumatoidea, hecho atribuible al uso de otros tratamientos previos como la fototerapia (aunque no hay estudios con los demás biológicos).

En cuanto al linfoma, los anti-TNF y ustekinumab en los estudios no muestran mayor riesgo que la población general. Respecto a cáncer de próstata, colorrectal o mama no hay mayor incidencia con ustekinumab en comparación con la población general. <sup>(43)</sup>

Tampoco hay evidencia definitiva sobre el riesgo de cáncer de los anti IL-17 utilizados como monoterapia. <sup>(44)</sup>

Entonces, se recomienda evaluar el riesgo de cáncer, antecedente o presencia de neoplasia actual, antes y durante el tratamiento con terapia biológica. Ahora bien, ante el caso de detección de estos hallazgos se requiere precaución e interconsulta a oncología. <sup>(43)</sup>

Por último, en base a la gravedad de la psoriasis y la calidad de vida del paciente, si fuera necesario, los biológicos se pueden utilizar luego de los 5 años de la neoplasia, y se consideran una segunda opción. Aunque no hay una recomendación específica para una terapia biológica en particular. <sup>(27)</sup>

### **9.3. Nefropatía**

En caso de insuficiencia renal crónica estadio II-III se recomienda el uso de tratamiento sistémico ya sea de metrotexate, acitretin, apremilast o biológicos. La ciclosporina no puede usarse en los estadios II o superiores. Para los estadios IV-V se recomienda el uso de biológicos o apremilast y están contraindicados los sistémicos convencionales. <sup>(27)</sup>

### **9.4. Paciente HIV**

Aunque se desconoce la seguridad de los biológicos en contexto de infección por HIV, estos se consideran de segunda línea. <sup>(27, 43)</sup> Hay que tener precaución en este grupo dados los riesgos de infección, aunque algunos reportes parecen mejorar su respuesta inmune. Teniendo en cuenta que la psoriasis severa puede ser una manifestación del HIV mal controlado, la supresión de la carga viral con terapia antiretroviral debe ser prioritaria antes de considerar la terapia biológica. A fin de cuentas, una vez descendidos la carga viral y estabilizados los LTCD4 se puede iniciar un biológico concomitante. <sup>(43)</sup>

## 9.5. Embarazo y lactancia

Abordar este tema es muy delicado, por la necesidad de considerarse la salud materna como la fetal y los escasos de investigaciones en dichas poblaciones.

Aproximadamente durante el embarazo el 60% de las pacientes con psoriasis mejora su enfermedad, el 25% no tiene cambios y un 25% o más empeora su psoriasis, además de existir un importante porcentaje de rebrote en el postparto inmediato. <sup>(85)</sup>

Si bien en cuanto a la fertilidad no se vieron alteraciones ni en mujeres ni en hombres bajo tratamiento con biológicos, <sup>(85, 86)</sup> siempre es recomendable una asesoría previa para analizar además de la gravedad y la extensión de la psoriasis, otros riesgos y comorbilidades maternas como fetales. Aunque no siempre es posible, porque en muchas ocasiones los embarazos no son planeados.

Es importante evaluar el riesgo de no tratar a la embarazada, porque la misma enfermedad puede afectar negativamente tanto a la madre como al feto. <sup>(85, 87)</sup> Se ha visto que la psoriasis moderada a severa por sí sola está asociada con bajo peso al nacer, recién nacido pretérmino, ruptura prematura de membranas, aborto espontáneo, hipertensión crónica, parto por cesárea, macrosomía y también se encontró una asociación de psoriasis materna con paladar hendido. <sup>(87, 88)</sup>

En cuanto al tratamiento, todos los biológicos anti- TNF son clase B según la clasificación de teratogenicidad por drogas en el embarazo de la FDA. De modo que no hay estudios que avalen efectos teratogénicos en humanos ni en animales. <sup>(89)</sup> Esto quiere decir que su exposición en el embarazo no mostró aumento en el riesgo de infecciones y tampoco hay evidencia de riesgo ni aumento de malformaciones fetales. <sup>(87)</sup> Aunque para los biológicos más nuevos deberán realizarse más estudios, éstos se presumen de la misma categoría y podrían usarse con precaución <sup>(87, 89)</sup>

Si bien es cierto que el único biológico aprobado y avalado por los estudios *CRADLE* y *CRIB*, tanto para el embarazo y lactancia es el certolizumab pegol, porque al no contar con la porción FC no atravesaría ni la placenta ni la leche materna (por lo tanto, sería ínfima o nula la cantidad que pasa al recién nacido). <sup>(47,48, 90)</sup>

Además, se considera con respecto a la lactancia, que el biológico cuando ingresa

por vía digestiva del lactante, al ser una inmunoglobulina, se desnaturalizaría como cualquier proteína, inactivando su efecto, aunque los datos que hay son escasos y no concluyentes. <sup>(90)</sup> Por otro lado, las *guías de la Liga Europea contra el reumatismo (EULAR)* establecen que los antagonistas del TNF son compatible con la lactancia materna (según la opinión de expertos), pero que ustekinumab y secukinumab deben evitarse debido a la falta de datos. <sup>(43)</sup>

En efecto, los anti TNF alfa adalimumab e infliximab son anticuerpos IgG1 y no cruzan la placenta en el 1° trimestre (período en el que se produce la embriogénesis fetal), pero se transportan activamente al final del 2° y 3° trimestre. <sup>(43)</sup> Por esto, la recomendación es discontinuarlos en la semana 22. El etanercept puede usarse hasta la semana 32 y durante todo el embarazo de ser necesario, ya que tiene un bajo grado de pasaje transplacentario menor que el de infliximab y adalimumab. <sup>(87)</sup>

Por lo tanto, el riesgo del uso biológico en el embarazo no es, en teoría, de teratogénesis ni malformaciones congénitas, pero sí de inmunosupresión del neonato. <sup>(43)</sup> Mientras que los niños lactantes expuestos a productos biológicos antes de la semana 22, se podrán vacunar sin problemas siguiendo el protocolo estándar (incluyendo las vacunas de virus vivos); los expuestos a finales del 2° o 3° trimestre, no deberán recibir vacunas a virus vivos en los primeros 6 meses de vida, ya que se cree que el biológico tarda ese tiempo en desaparecer del suero del lactante. <sup>(43,74)</sup>

## 9.6. Infancia y adolescencia

Se ha verificado que la prevalencia de la enfermedad en la infancia y adolescencia oscila entre un 0,5 y 2%. La mayoría de los estudios muestran una mínima incidencia mayor en niñas. Aproximadamente, un tercio de los pacientes con psoriasis tienen síntomas antes de los 20 años, con un inicio medio entre los 7 y 11 años de edad. Alrededor del 30% de los pacientes tienen un miembro de primer grado afectado y hay una fuerte tendencia genética de predisposición en la psoriasis de inicio temprano. <sup>(46, 91)</sup>

En cuanto a la clínica, esta puede variar de la clásica observada en el adulto. Los niños tienen mayor implicancia de la cara, región anogenital, y además el prurito es el síntoma más importante. <sup>(46,47, 92)</sup> Dichos patrones clínicos son:

- Tipo placa, presente en un 70% de los niños que tienen psoriasis. Los sitios más comprometidos son: las extremidades, el cuero cabelludo en un 80% (por lo general éste el primer sitio de participación), frente, cara, región retroauricular, área periumbilical, glúteos y área del pañal. A menudo en los primeros dos años de vida pueden presentarse como una dermatitis del pañal. <sup>(6, 46, 91, 93)</sup>
- Guttata se da en el 44% de los infantes, generalmente se resuelve en los primeros 4 meses, pero un 30-40% evoluciona a forma crónica de placa. <sup>(94)</sup>
- Afección ungueal se ve en un 20 a un 40% de niños con psoriasis en pediatría. Se asocia con artritis psoriásica en un 5- 40%.
- Las formas pustulosa y eritrodérmica son subtipos infrecuentes (1-5%), pero, cuando están presentes son graves y potencialmente mortales. <sup>(47, 93).</sup>

Se cree que un tercio de los pacientes con psoriasis tienen su inicio durante la infancia, aunque algunos de ellos no se diagnostican hasta la adultez. El reconocimiento temprano de la enfermedad puede retrasar o incluso prevenir tanto las comorbilidades como el impacto psicosocial. <sup>(93, 95)</sup> Razón por la cual es muy beneficiosa la intervención inminente y agresiva en este grupo etario. <sup>(94)</sup>

A pesar de no haber sido validados en niños y jóvenes para medir severidad en

pediatría, se pueden utilizar el PASI, BGA y BSA. Además, existen otros como el Índice de calidad de vida dermatológica infantil (CDLQI), el inventario pediátrico de calidad de vida (PedsQL) y el índice de calidad de vida del adolescente (T-QoL).<sup>(93, 96)</sup>

En cuanto al tratamiento, todavía faltan pautas estandarizadas, así como también estudios de eficacia y seguridad en esta población, especialmente en el seguimiento a largo plazo.<sup>(27)</sup> La mayoría de los tratamientos sistémicos no están aprobados para psoriasis y tienen indicación fuera de etiqueta. Sí fueron aprobados en niños tres biológicos, gracias a estudios pivotaes realizados recientemente.<sup>(10, 93, 95)</sup>

Según las directrices recientes de *la Asociación Británica de Dermatólogos*, los agentes biológicos pueden usarse en la psoriasis infantil grave. Si cumplen los criterios para la terapia biológica y se consideran de segunda o tercera línea, después de obtener un consentimiento informado de los padres.<sup>(93, 97)</sup>

Los siguientes productos biológicos son que tienen aprobación:

- **Adalimumab:** a partir de los 4 años. La dosis es 40 mg cada 2 semanas. Se calcula 24 mg/m<sup>2</sup> o 0,8 mg/kg a las semanas 0,1, luego cada 2 semanas. La dosis máxima es de 40 mg.<sup>(97)</sup>
- **Etanercept:** si bien la EMA y FDA lo avala para el tratamiento de niños de al menos 6 años con psoriasis en placas crónica severa, la ANMAT lo aprobó para mayores de 8 años.<sup>(51)</sup> La dosis es de 0.4 mg/Kg 2 veces x semana o 0,8 mg/ kg/ semana. Como máximo 50 mg.<sup>(95, 96, 97)</sup>
- **Ustekinumab:** para adolescentes mayores de los 12 años. La dosis es de 45 mg en las semanas 0, 4 y luego cada 12 semanas. Esta distancia de tiempo entre dosis es la razón de su atractivo en pediatría.<sup>(97, 93, 95)</sup>

Es importante recordar actualizar el carnet de vacunación y evitar vacunas a virus vivos.<sup>(74)</sup>

## **10. Psoriasis en situaciones graves y de difícil manejo**

Podríamos resumir a continuación que la psoriasis localizada en ciertas áreas como cuero cabelludo, uñas, palmas, plantas y pliegues (ya sea por dificultad de controlar las lesiones, dado por la escasa cosmeticidad de los vehículos empleados y su correlación con artritis psoriásica (PsA) y/o alteración funcional a pesar de su extensión limitada); junto con las formas eritrodérmica y pustulosa generalizada (por sus manifestaciones sistémicas y compromiso extenso de la piel), en comparación, son consideradas graves por el impacto físico y emocional que provocan, demandando un manejo diferenciado. <sup>(10, 100)</sup>

### **10.1. Psoriasis ungueal (PsU)**

Se estima que afecta el 50% de los pacientes con psoriasis, y en presencia de afectación articular, puede alcanzar el 80%. <sup>(101)</sup> Sin participación cutánea está presente en el 5% - 10% de los pacientes. <sup>(10)</sup> Su manifestación puede ser un predictor de enfermedad articular. <sup>(102)</sup> Es más frecuente en manos que en pies. Aunque en niños pequeños es puede ser la causa entre otras del síndrome de distrofia de las 20 uñas. <sup>(103)</sup>

Se sugiere a menudo realizar cultivo micótico, porque las infecciones como por *Cándida Albicans* pueden estimular la liberación de superantígenos por las células epiteliales del lecho ungueal, a través de la vía LL-37; estas a su vez, inducen la producción de IL-23 y en consecuencia se activa la respuesta Th17 ocasionando la exacerbación de la PsU. Por otro lado, los fármacos inmunosupresores pueden agravar la infección micótica, por esto se requiere tratar la infección previamente. La biopsia no es necesaria para confirmar diagnóstico de psoriasis. <sup>(102, 103)</sup>

Puede cuantificarse la gravedad con el PASI, el índice de gravedad del psoriasis ungueal NAPSI y NAPSI modificado. Éste último permite una evaluación más detallada, objetiva de la gravedad y facilita estudios clínicos más confiables. Para calcularlo, se divide cada uña en 4 cuadrantes y se examina la matriz ungueal en búsqueda de picaduras (Pits), leuconiquias, puntos rojos o traquioniquia. Se calcula con puntajes según la afectación: 0 (si no hay lesión), 1 (afección de un solo cuadrante), 2 (afección de 2 cuadrantes), 3 (afección de 3 cuadrantes) y 4 (afección de todos los cuadrantes). Luego en el lecho ungueal, se busca la onicolisis,

hiperqueratosis, manchas en aceite o hemorragias en astillas y también se puntúa de 0 a 4. Por último, se suman todos los cuadrantes, (cada uña recibe una puntuación de 0 a 8), luego de sumar todas las uñas, el puntaje va de 0 a 80 para manos y a 160 si se incluyen los pies. <sup>(103)</sup> Métodos más nuevos son el puntaje NAPPA que además se usa en PsA y el NPQ10, ambos evalúan calidad de vida. <sup>(104)</sup>

*Jeffrey J. y col.* Sugirieron recomendaciones prácticas de tratamiento para la PsU:

- Cuando el paciente tiene sólo PsU (5-10 uñas afectadas con dolor) que falló al tratamiento tópico, las indicaciones son: 1) adalimumab, 2) etanercept, 3) ustekinumab, 4) metrotexato, 5) ciclosporina (en ese orden), asociados a infiltración con corticoides.

- Si el paciente tiene además de PsU (5-10 uñas afectadas con severa distrofia y dolor), compromiso de piel (BSA de 8%) y artritis psoriásica, a las recomendaciones anteriores se agregan: 6) apremilast y 7) golimumab. <sup>(102)</sup>

## **10.2. Psoriasis del cuero cabelludo (PC)**

En particular, se da hasta en un 80% de los pacientes con psoriasis. <sup>(99)</sup> Y es el primer sitio de participación en un 25%. <sup>(105)</sup> El cuadro clínico es caracterizado por placas eritematoescamosas delimitadas con escamas de color blanco nacaradas, firmemente adheridas que a menudo exceden la línea de implantación del pelo y la región retroauricular, acompañada por prurito hasta en el 70%. Puede superponerse con dermatitis seborreica (sebopsoriasis) y también hay que diferenciarlo de las tiñas, la falsa tiña amiantácea, liquen plano pilaris y el linfoma cutáneo de células T o síndrome de Sézary. Por lo general, el diagnóstico es clínico.

La gravedad se puede evaluar con el PGA, DLQI, BSA, índice de severidad y área de psoriasis modificados del cuero cabelludo (S-mPASI) y el índice de gravedad de la PS del cuero cabelludo (PSSI). <sup>(99)</sup>

El panel de expertos de las *Guías Latinoamericanas de Psoriasis (SOLAPSO)* sugiere como tratamiento de pacientes con psoriasis severa del cuero cabelludo, la fototerapia, metrotexate o acitretín por encima de todas las otras alternativas. Si bien, sobre el uso de productos biológicos en esta presentación exclusiva todavía hay

pocos datos, a causa de que la terapéutica se da por lo general en contexto de PS en placas moderada a severa, la evidencia del uso del inhibidor de fosfodiesterasa 4 (apremilast) y de los anti-TNF demuestra buena eficacia en esta localización. <sup>(10)</sup>

### **10.3. Psoriasis palmoplantar (PP)**

En cuanto a la localización acral, esta puede presentarse de 2 formas:

- 1) Forma hiperqueratósica, que a su vez puede darse aislada o en contexto de una psoriasis en placas generalizada.
- 2) Forma pustulosa que puede presentarse localizada en región palmoplantar como psoriasis pustulosa palmoplantar (PPP) o dentro de la psoriasis pustulosa generalizada.

Aunque éstas localizaciones solo afectan un 5% de la superficie corporal, pueden estar asociadas con artritis psoriásica y generar gran impacto de la calidad de vida.

Son eficaces para el tratamiento de PP hiperqueratósica el adalimumab, guselkumab, ixekizumab, secukinumab y ustekinumab. Para las formas pustulosas, si bien, infliximab y ustekinumab mostraron una eficacia moderada (aunque los datos se limitaron a ensayos pequeños o informes de casos), el infliximab es el tratamiento más eficaz.

En general todos los biológicos son eficaces para tratar PP y PPP, aunque se deben realizar investigaciones futuras para comparar la eficacia y la seguridad de los productos biológicos con la terapia sistémica tradicional (incluida la fototerapia) para estas condiciones debilitantes y terapéuticamente desafiantes. <sup>(106)</sup>

### **10.4. Psoriasis eritrodérmica (PE)**

Se trata de una forma de psoriasis poco frecuente (1%- 2,25%), inflamatoria, que se manifiesta clínicamente con afección de superficie corporal mayor al 75% o 90%, involucra también pliegues con o sin dermatitis exfoliativa, asociado a eritema difuso, edema, alopecia y distrofia ungueal. Puede estar acompañado de manifestaciones sistémicas como fiebre, escalofríos, fatiga, ICC, con riesgo de vida. Muchas veces los pacientes necesitan de hospitalización debido a las anomalías electrolíticas, alteración del estado nutricional y de la termorregulación (dado por el

aumento de la tasa de renovación celular que incrementa la demanda metabólica), sobreinfección y sepsis. <sup>(107, 108)</sup>

Puede surgir en pacientes con PS vulgar de larga evolución, o de novo. Puede desencadenarse por distintos factores en pacientes predispuestos, ya sean ambientales, medicamentos (litio, fármacos antimaláricos) y por fenómeno de rebote después de la interrupción de los tratamientos antipsoriásicos (corticoides orales o metotrexato). <sup>(108)</sup>

A pesar de que el 25% de las eritrodermias son causadas por psoriasis, hay que distinguir de otras causas como la pitiriasis rubra pilaris, casos graves de dermatitis atópica, farmacodermias generalizadas y de la etapa eritrodérmica del linfoma cutáneo. <sup>(107)</sup> En cuyos casos la biopsia es útil, aunque a veces es un desafío debido a la posible falta de parámetros histológicos y a los rasgos compartidos con la psoriasis clásica, como la paraqueratosis o la acantosis. <sup>(108)</sup>

Al mismo tiempo, algunos pacientes pueden presentarse con un curso rápido y requieren de terapia sistémica agresiva, mientras que otros pueden experimentar una eritrodermia crónica con recaídas frecuentes. Por lo tanto, el tratamiento debe estar dictado por la gravedad de la enfermedad en el momento de la presentación y las comorbilidades del paciente.

La selección de la terapia a menudo no da tiempo a esperar su aprobación por parte de las obras sociales, con lo cual muchas veces deberán usarse opciones que no requieren aprobación previa. Independientemente de la terapia sistémica que se inicie, es importante no olvidar la terapia adyuvante, como la tópica y las medidas de apoyo generales ya que son muy importantes (al igual que para el resto de los fenotipos) para restaurar la barrera epidérmica. El uso de corticoides sistémicos es controvertido debido a la posibilidad de que su abstinencia sistémica precipite los brotes, por lo cual éstos generalmente deben evitarse (se pueden usar en casos excepcionales y con precaución). <sup>(107)</sup> Para modular la inflamación son imperantes los tratamientos sistémicos. Los tradicionales, como el acitretin, la ciclosporina y el metotrexato han demostrado eficacia en pacientes con EP, pero esta terapéutica a menudo es limitada y está relacionada con intolerancia.

La ciclosporina y el infliximab pueden ser el tratamiento de primera línea en pacientes

agudos e inestables, dada su acción más rápida, obviamente en ausencia de contraindicaciones. Mientras que el metotrexato y el acitretin se recomiendan en pacientes con una contraindicación relativa o absoluta a cualquiera de las terapias anteriores; con enfermedad menos aguda y más estable (ya que generalmente funcionan más lentamente).

En una segunda línea se encuentra el etanercept o la terapia combinada. <sup>(107, 108)</sup> Esta última opción puede utilizarse durante un período de solapamiento mientras se hace la transición terapéutica a otro agente.

El tratamiento PUVA ha sido usado con cautela con buenos beneficios en formas estables, pero no se aconseja en las formas agudas y graves. <sup>(107, 109)</sup>

Si bien hay pocos estudios sobre terapias biológicas, las *guías SOLAPSO* recomiendan adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab. <sup>(10)</sup>

Datos recientes publicados por *Xing y col.* En 2016 han sugerido que la interleucina 17-A podría ser la principal vía inflamatoria de la EP. <sup>(109)</sup> Avalando esta teoría otro estudio de pacientes japoneses con EP tratados con ixekizumab, demostró una respuesta de eficacia positiva con el uso de dicho anticuerpo, con un inicio de acción temprano y una respuesta PASI del 100%. <sup>(110)</sup> Por último, otro estudio piloto de secukinumab en 5 pacientes con EP, también arrojó una importante mejora en dichos pacientes. <sup>(109)</sup>

### **10.5. Psoriasis pustulosa generalizada (PPG)**

Dicha variante poco frecuente, representa el 1,8% de todos los tipos de PS y merece su especial mención ya que puede presentarse dentro variadas formas de presentación a veces difíciles de diagnosticar y puede conducir en casos graves a la muerte del paciente, por su compromiso sistémico y por sus asociaciones comórbidas.

Aproximadamente el 65% de los pacientes tienen un diagnóstico previo de psoriasis vulgar. <sup>(111)</sup> Puede afectar a cualquier edad, pero es más frecuente en la 4° década y en mujeres. <sup>(112)</sup>

La misma se presenta clínicamente con pústulas estériles de 2 a 3 mm. Las pústulas

pueden expandirse y formar "lagos de pus" irregulares, a veces hasta llegar a la eritrodermia. Acompañado de dolor, ardor o prurito. Después de 1 a 2 días, las pústulas generalmente se resuelven con eritema residual y descamación. No obstante, puede tener carácter recurrente.

Además, su evolución puede ser aguda, subaguda o crónica. <sup>(113)</sup> Cabe destacar que la más severa a causa la gravedad de las manifestaciones extracutáneas es la aguda de Von Zumbusch.

Con respecto a las causas o gatillos pueden ser: idiopáticas, infecciosas (estreptococos, trichophyton rubrum, CMV, virus Eipstein Barr y varicela zóster), embarazo, estrés, antibióticos (terbinafina, amoxicilina, calcipotriol y betametasona tópicos), AINES; tanto como la suspensión brusca de corticoides orales, así como también en menor medida de ciclosporina y por último el ustekinumab y anti- TNF (como reacciones paradójales). <sup>(113)</sup>

Por otro lado, existe asociación con poliartritis, enfermedad celíaca, síndrome de Turner, hipoparatiroidismo, hipocalcemia, trasplante alogénico de células madre, artritis reumatoide y miocardiopatía. <sup>(114, 112)</sup>

Durante los episodios, los pacientes pueden desarrollar manifestaciones de inflamación sistémica como fiebre alta, escalofríos, malestar general y anorexia.

Las alteraciones de la mucosa incluyen, lengua geográfica, queilitis y afectación ocular (conjuntivitis, uveítis, iritis). Los hallazgos extracutáneos adicionales pueden ser oncodistrofia, artralgias, ictericia y edema en las extremidades inferiores.

Merece la pena evaluar la hospitalización temprana para estabilización y tratamiento rápido debido al riesgo de complicaciones potencialmente mortales, que incluyen sepsis, insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria y colangitis neutrofílica. Pueden manifestarse con un laboratorio con leucocitosis a predominio de neutrofilia o linfopenia, hipocalcemia, hipoalbuminemia, además se elevan: la fosfatasa alcalina, transaminasas, bilirrubina, urea, creatinina y la velocidad de eritrosedimentación.

Si bien la histopatología se caracteriza por las pústulas espongiiformes de Kogoj, que

son acumulaciones de neutrófilos debajo del estrato córneo, también está asociada a otros hallazgos de psoriasis, como paraqueratosis, acantosis, hiperqueratosis, alargamiento de crestas, disminución del estrato granuloso, dilatación de capilares dérmicos, microabscesos de Munro y edema e infiltración mononuclear perivascular. Recordar que la pustulosis exantematosa generalizada aguda (PEGA) es similar, pero con presencia adicional de eosinofilia y queratinocitos necróticos.

En cuanto al diagnóstico diferencial debe hacerse con el PEGA, psoriasis pustulosa anular subaguda, formas clínicas localizadas de psoriasis pustular (psoriasis pustulosa palmoplantar, acrodermatitis continua de Hallopeau), pénfigo foliáceo, pénfigo IgA y dermatosis pustular subcorneal).

Si bien la etiología no se ha aclarado completamente, se pudo identificar una base genética que puede causar las variantes pustulosas diferentes de la PS en vulgar. Estudios genéticos realizados en los últimos años hallaron mutaciones en la psoriasis pustulosa, la más frecuente es la del gen IL36RN (que bloquea la activación de la señalización del receptor de IL-36).<sup>(114)</sup> El hecho de no bloquearse efectivamente la IL36, por la mutación de su receptor IL36RN, expone al sistema inmune al aumento de la señal de IL-36, específicamente de IL -36 gamma, que es miembro de la citosina IL-1; activando la inflamación.

Actualmente los exámenes genéticos no están indicados de manera rutinaria, pero éstos junto con la correlación clínico - patológica y el historial del paciente podrían servir para arribar al diagnóstico.<sup>(114, 112)</sup>

En síntesis, el tratamiento tópico, PUVA y los sistémicos convencionales tienen buena respuesta. En cuanto a los biológicos, se utilizan los anti-TNF (recordar que se han asociado al fenómeno paradójico de PPG), los anti-IL17 y los anti-IL 23 con efectividad. Cabe destacar que recientemente se han realizado ensayos clínicos prometedores con spesolisumab (anti- IL36), gevokisumab (anti- IL1B) y anakinra (anti- IL 1).<sup>(111, 114, 115, 116, 117)</sup>

## **11. Impacto económico**

Un escenario imprescindible de evaluar es el impacto económico que éstas terapéuticas generan en países en vías de desarrollo. Poniendo en riesgo la viabilidad financiera del sistema de salud, por tratarse de medicamentos monopólicos y de alto costo, esto hace que la financiación sea insostenible desde los hogares y por los fondos aseguradores que tienen escasa cantidad de afiliados.

Puesto que, a diferencia de los fármacos tradicionales, el alto costo de los productos biológicos radica en la complejidad del proceso de fabricación, por tratarse de moléculas generadas mediante ingeniería genética, a partir de células vivas que necesitan de tecnologías sofisticadas, sumado a que la expiración de las patentes es recién a los 20 años, se generan diversas barreras a la competencia en el mercado.

Del mismo modo, esto repercute en la economía del sistema sanitario, ya sea en la salud pública como privada. Por lo cual el gobierno se ve obligado a reglamentar su uso y garantizar su acceso y su continuidad a la población en general. <sup>(118)</sup>

Con tales motivos la *Superintendencia de Servicios de Salud* de Argentina, incluyó al *Sistema Único de Reintegro (SUR)*, el 16 de agosto de 2019, por ley, los biológicos disponibles para el tratamiento de psoriasis (los anti TNF, ustekinumab, secukinumab e ixekinumab y gulsekumab). Cabe destacar que el reintegro será reconocido ante el fracaso de otras terapias. Para la solicitud y aprobación de dicho reintegro se deberá aportar la siguiente documentación:

- Historia clínica con historia familiar, detalle clínico y estudios efectuados como eventual biopsia si se ha realizado.
- Tratamientos previos, detallando drogas usadas, tiempo, dosis y asociaciones.
- Se deberá demostrar el fracaso a terapias previas.
- Fundamentación médica de uso del medicamento sobre el que se solicita el reintegro, con dosis, tiempo y respuesta.
- Consentimiento informado
- Firma y sello del médico prescriptor. <sup>(14)</sup>

### **11.1. Cambio farmacológico no médico**

Merece mencionar una situación frecuente en la práctica diaria, en la que éstas terapéuticas a pesar de estar contemplados por la ley, son rechazadas o cambiadas por otro régimen de tratamiento basada en cuestión meramente económica, sin estar relacionado con la falta de eficacia clínica, efectos adversos o mala adherencia del paciente. Y si bien la reducción de costos es importante, sucede que cuando se aplica en medicamentos para afecciones crónicas, como el caso del psoriasis, puede afectar los resultados en los mismos, tanto como sobre el comportamiento en la toma de decisiones de los médicos prescriptores y posiblemente aumentar el uso de servicios de atención médica.

Con respecto a este último punto, los costos pueden aumentar por necesidad de administración adicional ante el fracaso de los nuevos medicamentos con incremento de los efectos adversos.

Éstos enfoques generan que el médico no siempre esté de acuerdo con la elección del mismo y aún así el profesional sigue siendo responsable del tratamiento, perjudicando finalmente al paciente. <sup>(119)</sup>

## **12. Conclusión**

Desde las Ciencias Médicas, y específicamente desde la perspectiva de la Dermatología como campo de conocimiento, hemos intentado explorar un camino vinculado con el trabajo de las terapias que se aplican a la “psoriasis”.

En éste sentido, el interrogante que nos ha guiado en éste camino, -que sigue abierto para futuras investigaciones- ha sido ¿cómo alcanzar un mínimo consenso en torno de las terapias biológicas actuales? que se ocupan de la psoriasis. Éste interrogante nos obliga, -cómo médicos y como investigadores- a continuar revisando bibliografía actualizada ya que nos falta revisar literatura médica de otros contextos. Así mismo, y por la complejidad de la temática, debemos seguir abriendo interrogantes para ampliar nuestros horizontes de estudio y de esta manera profundizar futuros análisis.

Sin embargo, en nuestro trabajo; concluimos que la psoriasis, en tanto objeto de conocimiento, no puede ser entendida si no la relacionamos con los fármacos biológicos.

Así mismo, y como concluyen numerosos trabajos de investigación, es importante construir una visión global de la “psoriasis” en tanto enfermedad ya que su consideración abarca un amplio panorama de variables. Es decir, la psoriasis no sólo incluye la condición particular de cada paciente, sino que además está vinculada con el conocimiento acerca de diferentes biofarmacéuticos vinculando a su uso, -que por supuesto-, está condicionado por el sistema de salud como financiador del costo de los tales tratamientos.

Se supone que la tecnología influye en la evolución de la eficacia terapéutica; por lo tanto, podemos afirmar que los grandes avances en el descubrimiento de la patogenia de la enfermedad tienen una consecuencia directa en los pacientes. En otras palabras, considerando datos de la última década, estas formas actuales de tratar la psoriasis incrementan la eficacia que se refleja en la calidad de vida de éstos pacientes.

En consecuencia, el mercado, -promovido por las grandes empresas farmacéuticas-, produce una diversa gama de fármacos.

En el presente trabajo hemos considerado sólo los fármacos aprobados en nuestro país, y en función de considerar algunos documentos publicados en las últimas dos décadas, entendimos que no existe un solo “mejor” biológico porque cada paciente es un caso particular, sujeto a características biológicas individuales y ambientales, que determinan, -según la terapia que sea-, una respuesta también singular.

Además, comprendimos que los contextos también son temporales, ya que a lo largo de los años cambió la forma de evaluar la terapéutica basada en la experiencia clínica. Tales cambios nos permiten advertir que la mayor eficacia de los tratamientos es la disminución de los efectos adversos. Ésta es la importancia que tienen los biológicos más nuevos, desde una respuesta PASI 75 con la aparición de los primeros, hasta respuesta PASI 90 incluso PASI100 con los fármacos actuales. Por esto, los objetivos terapéuticos pretenden alcanzar expectativas más ambiciosas aún, buscando en éste sentido, lograr el aclaramiento completo de las lesiones.

Es oportuno aclarar que el presente trabajo no pretende ser concluyente ni mucho menos, sino que, como ya mencionamos, intenta dejar abierto varios interrogantes que merecerán ser profundizados en estudios futuros. Tales estudios podrían relacionarse con el efecto en pacientes con otras patologías complejas como el cáncer, enfermedad linfoproliferativa o sobre datos de seguridad en el embarazo, lactancia e infancia, como así también, estudios acerca de la eficacia de los tratamientos a largo plazo. Debemos esperar futuras investigaciones para poder comprender un fenómeno tan complejo como la psoriasis en relación con éstos temas.

Si comparamos el manejo en niños durante la práctica clínica, podemos entender que la terapéutica biológica es usada con sumo respeto y en ocasiones se prefiere tratar con sistémicos clásicos. A pesar de un cierto recelo, los tratamientos con fármacos biológicos no sólo tienen aprobación avalada sino que además son más seguros.

Otra diferencia que se desprende de la literatura considerada en relación a la experiencia en el consultorio es que muchas veces las escalas clinimétricas no se realizan por demorar más tiempo, sobre todo el DLQI, tanto como las escalas

analógicas de los síntomas asociados, con la importancia que éstas le atribuyen a la mejora en la calidad de la salud.

Además, influenciado por las condiciones económicas, el paciente no siempre recibe el medicamento más adecuado, supeditado muchas a veces a las posibilidades financieras de su obra social o sistema de salud.

Si bien en la actualidad, los biológicos son los protagonistas en el tratamiento de la psoriasis, no podemos evitar preguntarnos:

¿Por cuánto tiempo permanecerán en el mercado? ¿Existirán en el futuro herramientas más eficaces? ¿Cuáles serán los caminos en el avance científico? ¿Conducirán al desarrollo de fármacos que puedan suplantarlos? Los interrogantes se responderán seguramente en los años por venir.

De acuerdo con lo investigado, entendemos que el trabajo del dermatólogo es conocer todos los factores que influyen a la hora de seleccionar la terapia más adecuada según cada paciente. Disponer de éste conocimiento es también una responsabilidad ética.

Sin dudas, el uso de biológicos sigue interpelándonos como un gran desafío.

En éste sentido, cabe como reflexión final, afirmar que es el médico quien debe evaluar riesgos y beneficios; y desplegar estas competencias científicas para mejorar la salud del paciente.

### **13. Bibliografía**

- 1) Grupo argentino de Psoriasis. Consenso nacional de psoriasis. Guía de tratamiento 2018. Sociedad Argentina de Dermatología. 2018. 1. 1-20. [En línea]. [Fecha de acceso el día 22 de junio de 2020]. URL. Disponible en: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2019/09/Consenso-Psoriasis-2018-FINAL-14122018.pdf>
- 2) Mayra S, Ponce-Rodríguez, Mendoza R. Características clínico-epidemiológicas de pacientes con psoriasis en un hospital nacional. *Dermatol Perú*. 2012; 22 (3).
- 3) Puig L, Julià A, Marsal S. The Pathogenesis and Genetics of Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; Vol. 105. 535–45.
- 4) Espinoza HCJ, Lacy NRM, Soto LME, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con psoriasis. *Gac Med Mex*. 2014;150(4):311-316.
- 5) Rendon A y Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20. 1475.
- 6) Lockwood SJ, Prens LM, kimball AB. Adverse Reactions to Biologics in Psoriasis. *Curr Probl Dermatol*. 2018; 53. 1–14.
- 7) Rapalli, V K, Singhvi G, Dubey SK, Gupta G, Chellappan DK, & Dua K. Emerging landscape in psoriasis management: From topical application to targeting biomolecules. *Biomed Pharmacother*, 2018; 106, 707–713.
- 8) Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Hernanz JM, et al. Documento de consenso sobre la evaluación y el tratamiento de la psoriasis moderada/grave del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100. 277–86.
- 9) Kogan N, Veira R, Chaparro E, Gusic S, Cottet H, Hassan M. Psoriasis y artropatía psoriásica. *Epidemiología, manifestaciones clínicas y enfermedades asociadas*. *Rev Psoriasis*. 2010; 1.36-54.
- 10) Kogan N, Raimondo N, Gusic SE, Izcovich A, Abarca Duran JA, Barahona-Torres L, et al. Latin American Clinical Practice Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis SOLAPSO (Latin American Psoriasis Society). *Int J Dermatol*. 2019; 58. 4–28.

- 11) Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol*. 2018; 59. 86–100.
- 12) Carrascosa JM, Galán M, de Lucas R, Pérez-Ferriols A, Ribera M, & Yanguas, I. Recomendaciones de expertos para el tratamiento de la psoriasis en situaciones especiales (II). *Actas Dermosifiliogr*. 2016; 107(9), 712–729.
- 13) Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2019; 33, 464–483.
- 14) Resolución de la Superintendencia de Salud. Recupero SUR, biológicos psoriasis. N° 1056/2019. [En línea] 2019 [Fecha de acceso el día 24 de junio de 2020.] URL. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/213963/20190823>
- 15) Barrios Calderón M, Beltrán Ostos A. Guías basadas en la evidencia para el manejo de la Psoriasis en Colombia. 2012; 1-274.
- 16) Puig L, Carrascosa JM y col. Spanish Evidence-Based Guidelines on the Treatment of Psoriasis With Biologic Agents, 2013. Part 1: On Efficacy and Choice of Treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(8):694-709
- 17) Kim J, Krueger JG. The Immunopathogenesis of Psoriasis. *Clin Dermatol*. 2015; 33(1), 13–23.
- 18) Carrascosa JM. Mecanismo de acción de ustekinumab y su relevancia en la patogénesis de la psoriasis. Impacto en el sistema inmune. *Actas Dermosifiliogr*. 2012; 103(Supl 2):7-15.
- 19) Ruiz Cañas V, Velásquez Lopera M, Barrera Robledo LF. Aspectos inmunogenéticos de la psoriasis con énfasis en micro-ARN. *Rev Inmunol*. 2014; 33(4), 137–146.
- 20) Martín B, Sánchez-Carazo JL, Pérez-Ferriols A, Laguna C, Oliver V, Alegre, V. Etanercept en la psoriasis. Experiencia clínica. *Actas Dermosifiliogr*. 2008; 99(7), 540–545.
- 21) Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, Johnson-Huang LM, Nogales KE, White TR, Krueger JG. Identification of TNF-related apoptosis-inducing ligand and other molecules that distinguish inflammatory

- from resident dendritic cells in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(6), 1261–1268.
- 22) Zaba LC, Krueger JG, Lowes MA. Resident and “Inflammatory” Dendritic Cells in Human Skin. *J Invest Dermatol.* 2009;129(2), 302–308.
- 23) Gaur U & Aggarwal B. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily. *Biochem Pharmacol.* 2003; 66(8), 1403–1408.
- 24) Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF Receptor Superfamilies. *Cell.* 2001; 104(4), 487–501.
- 25) Eissner G, Kolch W, Scheurich P. Ligands working as receptors: reverse signaling by members of the TNF superfamily enhance the plasticity of the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004; 15(5), 353–366.
- 26) Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. *Front Immunol.* 2018; 9, 1-13.
- 27) Grupo Argentino de Psoriasis. Consenso Nacional de Psoriasis. Guía de Tratamiento. Actualización 2019. Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología. Año N° 1. 2019. [En línea] [Fecha de acceso 22 de junio de 2020. URL. Disponible en: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2019/12/Consenso-Psoriasis.-Actualizacion-2019-14112019.pdf>
- 28) Yang EJ, Smith MP, Ly K, Bhutani T. Evaluating guselkumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of plaque psoriasis. *Drug Des Devel Ther,* 2019; 13, 1993–2000.
- 29) Kim J, Krueger JG. Highly Effective New Treatments for Psoriasis Target the IL-23/Type 17 T Cell Autoimmune Axis. *Annu Rev Med.* 2017.68(1), 255–269.
- 30) Chiu M, Ni C. Psoriasis and comorbidities: links and risks. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014; 119.
- 31) Carrascosa JM. Nuevos tratamientos en psoriasis. *Med Clín.* 2017; 149(4), 157–159.
- 32) Constantin M, Cristea C, Taranu T, Bucur S, Constantin T, Dinu A, Nita, I. Biosimilars in dermatology: The wind of change (Review). *Exp Ther Med.* 2019; 18, 911-915.
- 33) Morón R. Búsqueda de nuevas dianas terapéuticas en psoriasis. Papel de

la terapia biológica. Monografía. Universidad Abierta de Catalunya. 2018. [En línea]. [Fecha de acceso el día 22 de junio de 2020]. URL. Disponible en:

[http://openaccess.uoc.edu/webapps/o2/bitstream/10609/72847/1/Roc%C3%ADo\\_Mor%C3%B3n\\_Romero\\_PEC4\\_Redacci%C3%B3ndelamemoria.pdf](http://openaccess.uoc.edu/webapps/o2/bitstream/10609/72847/1/Roc%C3%ADo_Mor%C3%B3n_Romero_PEC4_Redacci%C3%B3ndelamemoria.pdf)

- 34) Josan J. Biosimilares, Biotecnología. Medicamentos biológicos. Diferencias entre medicamentos biológicos y químicos. [En Línea]. [Fecha de acceso el día 22 de junio de 2020]. URL. Disponible en: <http://medicamentosbiologicos.org/diferencias-entre-medicamentos-biologicos-y-quimicos/>
- 35) Lorenzetti MS y Restifo EJ. Tratamiento biológico en psoriasis. Revisión bibliográfica. Rev Argent dermatol. 2012; Vol.93. N°2.
- 36) Raimondo N, Echeverría C, Stengel F, Pellerano G, Kreimer J, Mazzuocolo L, Maskin M, Kogan N, Luna P, Gusic S. Biosimilares: Consenso de expertos de la Sociedad Latinoamericana de Psoriasis (SOLAPSO) en Argentina. Rev Med. 2018; 78: 272-281.
- 37) Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM. 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 and Venereol. Actas Dermosifilogr. 2016; 30, 1–18.
- 38) William A. Romero G, Claudia de la Cruz F. Recomendaciones para el Uso de Agentes Biológicos en Psoriasis. Rev Chil dermatol. 2010; 26(1):55-71.
- 39) Volc S, Ghoreschi K. Pathophysiological basis of systemic treatments in psoriasis. JDDG. J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft. 2016; 14(6), 557–572.
- 40) Grupo de Argentino de Psoriasis. Consenso Nacional de Psoriasis. Guías de Tratamiento. Actualización 2009. Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología. 2009. [En línea]. [Fecha de acceso día 22 de junio de 2020]. URL. Disponible en [https://file:///C:/Users/Julia/Downloads/343-1317-1-PB%20\(2\).pdf](https://file:///C:/Users/Julia/Downloads/343-1317-1-PB%20(2).pdf)
- 41) Chanussot C, Arenas R. Psoriasis. Estudio descriptivo y comorbilidades en 114 pacientes. Dermatología CMQ; 2015; 13 (1): 20-23.

- 42) Moreno Corredor C. Concordancia del resultado del PASI (Psoriasis Area and Severity Index) entre dermatólogos sin entrenamiento comparado con dermatólogos expertos antes y después de recibir una capacitación en la aplicación de la escala en pacientes con psoriasis en el hospital Universitario la Samaritana durante el periodo comprendido entre octubre del 2015 y diciembre de 2015. Trabajo final. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina. Dermatología. 2016.
- 43) Bale T, Burden D. y col. Guidelines for biologic therapy for psoriasis. Methods, evidence and recommendations. British Association of Dermatologist. 2017. 1-389. [En Línea] <https://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=5835&itemtype=document>
- 44) Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, Elmets CA Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. 2019. 80 (4): 1029-1072.
- 45) Aldaz Herce P, Morató Agustí ML, Gómez Marco JJ, Javierre Miranda AP., Martín Martín S, Moreno Millán N, Schwarz Chavarri G. Prevención de las enfermedades infecciosas. Actualización PAPPS en vacunas 2018. Atención Primaria. 2018; 50, 66–82.
- 46) Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, Van Tubergen A, Hale TW. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. Ann Rheum Dis. 2017; 76(11), 1890–1896.
- 47) Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, Chakravarty EF. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. Ann Rheum Dis. 2017; 77(2), 228–233.
- 48) Jordán R, Valledor A. Guías de recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica. Rev Arg Reumatol. 2014; 25(2): 08-26
- 49) Valdés MA, Schroeder F, Roizen M, Honeyman JM, Sánchez LM. Eficacia y seguimiento en el largo plazo de pacientes con psoriasis vulgar moderada a severa en tratamiento con infliximab (Remicade®). Rev Méd Chile 2006; 134: 326-331
- 50) Disposición N° 3722. ANMAT. Etanercept. Embrel. 2016. [En línea]. [Fecha

- de acceso día 23 de junio de 2020]. URL. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Abril\\_2016/Dispo\\_3722-16.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Abril_2016/Dispo_3722-16.pdf)
- 51) Disposición N° 12646. ANMAT. Infliximab. Remicade. 2016. [En línea]. [Fecha de acceso el día 23 de junio de 2020]. URL. Disponible en: [http://anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Noviembre\\_2016/Dispo\\_12646-16.pdf](http://anmat.gov.ar/boletin_anmat/Noviembre_2016/Dispo_12646-16.pdf)
- 52) Disposición N° 2019-5839. ANMAT. Adalimumab 2019. [En línea]. [Fecha de acceso el día 23 de junio de 2020]. URL. disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Julio\\_2019/Dispo\\_MSYS\\_5836-19.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Julio_2019/Dispo_MSYS_5836-19.pdf)
- 53) Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Węłowska J, Piguet V, Augustin M. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol*. 2018; 79(2), 266–276.e5.
- 54) Menter A, Thaçi D, Wu JJ, Abramovits W, Kerdel F, Arikian D, Valdecantos WC. Long-Term Safety and Effectiveness of Adalimumab for Moderate to Severe Psoriasis: Results from 7-Year Interim Analysis of the ESPRIT Registry. *Dermatol Ther*. 2017; 7(3), 365–381.
- 55) Reich K, Papp A, Blauvelt A, Tying S, Sinclair R, Thaçi D, Nograles K, Mehta A, Cichanowitz N, Li Q, Liu K, La Rosa C, Green S, Kimball A. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2017; 390: 276–88
- 56) Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF. *Autoimmun Rev*. 2008. 8(2), 147–152.
- 57) Padullés Zamora N y Notario Rosa J. Tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos. *CatSalut*. 2014; 25,10. 71-80.
- 58) Rodríguez Cumplido D, Asensio Ostos C. Fármacos biológicos y biosimilares: aclarando conceptos. *Aten Primaria*. 2018; 50(6), 323–324.
- 59) Rodríguez-Jiménez P, Mir-Viladrich I, Chicharro P, Solano-López G, López-Longo FJ, Taxonera C, Dauden E. Consenso multidisciplinar sobre prevención y tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico. Adaptación al paciente dermatológico. *Actas Dermosifiliogr*. 2018; 1-18.

- 60) Disposición N° 0101. ANMAT. 2015. [En línea]. [Fecha de acceso el día 23 de junio de 2020]. URL. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/enero\\_2015/Dispo\\_0101-15.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2015/Dispo_0101-15.pdf)
- 61) Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Gordon KB. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008; 371(9625), 1665–1674.
- 62) Disposición N° 1890. ANMAT. 2016. [En línea]. [Fecha de acceso el día 23 de junio de 2020]. URL. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/febrero\\_2016/Dispo\\_1890-16.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2016/Dispo_1890-16.pdf)
- 63) Disposición N° 05672. 2017. (En línea). (Fecha de acceso 23 de junio de 2020). URL. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/mayo\\_2017/Dispo\\_5672-17.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2017/Dispo_5672-17.pdf)
- 64) Blauvelt A, Papp K, Gottlieb A, Jarell A, Reich K, Maari CA. Head-to-Head Comparison of Ixekizumab Versus Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: 12-Week Efficacy, Safety, and Speed of Response from a Randomized, Double-Blinded Trial. *Br J Dermatol*. 2019.
- 65) Mantovani L, Medaglia M, Piacentini P, Tricca M, Vena GA, Voza A, Roccia A. Burden of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis and New Therapeutic Approaches (Secukinumab): An Italian Perspective. *Dermatol Ther*. 2016; 6(2), 151–167.
- 66) Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E, Braun D, Banerjee S. Anti-Interleukin-17 Monoclonal Antibody Ixekizumab in Chronic Plaque Psoriasis. *N. Engl. J. Med*. 2012; 366: 1190-1199.
- 67) Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, Papavassilis C. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *N. Engl. J. Med*. 2014; 371(4), 326–338.
- 68) Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, Padula SJ. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N. Engl. J Med*. 2017; 376(16), 1551–1560.
- 69) Disposición N° 2019-5975. 2019. ANMAT. [En línea]. [Fecha de acceso el día 23 de junio de 2020] URL. Disponible en:

[http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Julio\\_2019/Dispo\\_MSYS\\_5975-19.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Julio_2019/Dispo_MSYS_5975-19.pdf)

- 70) Ficha técnica de rizankizumab SKYRIZI. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. [En línea]. [Fecha de acceso el día 23 de junio de 2020]. URL. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191361001/FT\\_1191361001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191361001/FT_1191361001.html)
- 71) Ficha técnica de gulsekumab. Tremfya. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. [En línea] [Fecha de acceso el día 23 de junio de 2020.] URL. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171234001/FT\\_1171234001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171234001/FT_1171234001.html)
- 72) Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, Kimball AB. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator–controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76(3), 405–417.
- 73) Tabla Farmacovigilancia para informar efectos adversos a medicamentos. ANMAT. [En línea]. [Fecha de acceso el día 23 de junio de 2020]. URL. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/instructivos-y-formularios/farmacovigilancia-0>
- 74) Urbiztondo Perdices LC y Borrás López E. Vacunación en grupos de riesgo. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. [En línea]. [Fecha de acceso el día 23 de junio de 2020]. URL. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/Inmunodeficiencias.pdf>
- 75) Calendario de vacunación Ministerio de Salud Argentina. [En línea] 2019. [Fecha de acceso el día 23 de junio de 2020]. URL. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/vacunas>
- 76) Lorusso A. HPV 2019. Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. (FASGO). [En línea] 2019 [Fecha de acceso el día 23 de junio de 2020]. URL. Disponible en: <http://www.fasgo.org.ar/index.php/informacion-a-la-comunidad/1771-hpv-2019#:~:text=En%20Argentina%20las%20vacunas%20contra,Calendario%20Nacional%20de%20vacunaci%C3%B3n%20para>

- 77) Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, Yawalkar N. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2010; 303(1), 1–10.
- 78) Echeverría C, Bittar M, Bourren P, Chouela E, Galimberti R, Gusic SE, Iribas JL, Kogan N, Laffargue J, Magariños J, Maskin M, Poggio N, Raimondo N, Salazar de Talamazzi S, Ubogui J, Veira R, Ziella M. Consenso argentino sobre transición terapéutica en pacientes con psoriasis moderada a severa. *CILAD.* 2017; 45 (2): 145-156.
- 79) Moreno-Ramírez, D. Uso racional (eficiente) de biológicos y terapia intermitente en psoriasis. *Actas Dermosifilogr.* 2011; 102(4), 241–243.
- 80) Nguyen R. Enfoque en la psoriasis. Un informe del Congreso Mundial de Dermatología 2019, Milán, Italia. International Psoriasis Council. [En línea] 2020 (Fecha de acceso el día 23 de junio de 2020). URL. Disponible en: [https://www.psoriasisCouncil.org/2019\\_wcd\\_congress\\_report\\_new.htm#](https://www.psoriasisCouncil.org/2019_wcd_congress_report_new.htm#).
- 81) Norlin JM, Nilsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Complete Skin Clearance and PASI response rates in clinical practice- Predictors, Health Related Quality of Life improvements and implications for treatment goals. *Br J Dermatol.* 2019. 182(4):965-973
- 82) Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28 (3): 333-7.
- 83) E. del Alcázar Viladomiu de Alcàzar E, Lamas Doménech N, Salleras Redonnet M. PASI absoluto versus PASI relativo en la práctica clínica real. *Actas Dermosifilogr.* 2019; 7.11. 606-610.
- 84) Leone de Oliveiral S, Honerll M, Paniagolll A, Aguiar S, Venâncio da Cunha R. Booster effect on tuberculin skin tests at a university hospital in Mato Grosso do Sul. *Rev. Bras Saúde Ocup.* 2008; 33 (117): 72-76.
- 85) Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, Sullivan J. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol.* 2018; 59 (2): 86-100.
- 86) Filippi F, Odorici G, Conti A, Di Lernia V, Di Nuzzo S, Chessa MA, Bardazzi, F. Biological therapy in psoriatic patients wishing fatherhood: a multi-

- centre italian experience in real life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 31 (2): 304-311.
- 87) Puchner A, Gröchenig HP, Sautner J, Helmy-Bader Y, Juch H, Reinisch S, Dejaco C. Immunosuppressives and biologics during pregnancy and lactation. *Wien Klin Wochenschr*. 2019; 131, 29–44.
- 88) Vena GA, Cassano N, Bellia G, Colombo D. Psoriasis in pregnancy: challenges and solutions. *Psoriasis: Targets and Therapy*. *Psoriasis (Auckl)*. 2015; 5: 83-95.
- 89) Ponticelli C, Moroni G. Fetal Toxicity of Immunosuppressive Drugs in Pregnancy. *J Clin Med*. 2018. 7 (12): 552.
- 90) Sacchelli L, Magnano M, Loi C, Patrizi A, Bardazzi F. The unforeseen during biotechnological therapy for moderate-to-severe psoriasis. How to manage pregnancy and breast-feeding, infections from *Mycobacterium tuberculosis*, HBV, HCV and HIV, surgery, vaccinations, diagnosis of malignancy and dose tapering. *Dermatol Ther*. 2020 mayo; 33 (3): e13411.
- 91) Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: A population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62(6), 979–987.
- 92) Bhutani T, Kamangar F, Cordoro K. Management of Pediatric Psoriasis. *Management of Pediatric Psoriasis*. *Pediatric Annal*. 2011; 41:1.
- 93) Relvas M, Torres T. Pediatric Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2017; 18(6), 797–811.
- 94) De Moll EH, Chang MW, Strober B. Psoriasis in adults and children: Kids are not just little people. *Clin Dermatol*. 2016; 34(6), 717–723.
- 95) Tangtatco JAA, Lara-Corrales I. Update in the management of pediatric psoriasis. *Curr Opin Pediatr*. 2017; 29(4), 434–442.
- 96) Duarte A, Mebrahtu T, Saramago Goncalves PS, Harden M, Murphy R, Palmer S, et al. Adalimumab, etanercept y ustekinumab para el tratamiento de la psoriasis en placas en niños y jóvenes: revisión sistemática y evaluación económica. *Health Technol Evaluation*. 2017; 21 (64)
- 97) Dogra S, Mahajan R. Biologics in pediatric psoriasis – efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 17(1), 9–16.
- 98) Carrascosa JM, Galán M, de Lucas R, Pérez-Ferriols A, Ribera M,

- Yanguas,I. Recomendaciones de expertos para el tratamiento de la psoriasis en situaciones especiales (II). *Actas Dermosifiliogr.* 2016; 107(9), 712–729.
- 99) Schmieder A, Peitsch WK. Psoriasis in besonderen Lokalisationen. *Hautarzt.* 2016; 67(6), 454–463.
- 100) Sánchez-Regaña M, Aldunce Soto MJ, Belinchón Romero I, Ribera Pibernat M, Lafuente-Urrez RF, Carrascosa Carrillo JM, Marrón Moya SE. Directrices del grupo español de psoriasis (GEP) basadas en la evidencia para el uso de medicamentos biológicos en pacientes con psoriasis en localizaciones de difícil tratamiento (uñas, cuero cabelludo, palmas y plantas). *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105(10), 923–934.
- 101) Schons KRR, Beber AAC, Beck M de O, Monticelo O A. Nail involvement in adult patients with plaque-type psoriasis: prevalence and clinical features. *An Bras Dermatol.* 2015; 90(3), 314–319.
- 102) Crowley JJ, Weinberg JM, Wu JJ, Robertson AD, Van Voorhees AS. Treatment of Nail Psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 151(1), 87.
- 103) Sánchez-Regaña M, Umbert P. Diagnosis and Management of Nail Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99:34-43.
- 104) Rigopoulos D, Baran R, Chiheb S, Daniel CR, Di Chiacchio N, Gregoriou S, Zaiac M. Recommendations for the definition, evaluation, and treatment of nail psoriasis in adult patients with no or mild skin psoriasis: a dermatologist and nail expert group consensus. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 81 (1): 228-240.
- 105) 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.
- 106) Raposo I, Torres. T. Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: Current Treatment and Future Prospects. *Am J Clin Dermatol,* 2016; 17(4), 349–358.
- 107) Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF, Van Voorhees AS. Treatment of erythrodermic psoriasis: From the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2010. 62(4), 655–662
- 108) Damiani G, Pacifico A, Russo F, Pigatto PDM, Bragazzi NL, Bonifati C,

- Adawi M. Use of Secukinumab in a Cohort of Erythrodermic Psoriatic Patients: A Pilot Study. *J Clin Med*. 2019; 8(6), 770.
- 109) Mateu-Puchades A, Santos-Alarcón S, Martorell-Calatayud A, Pujol-Marco C, Sánchez-Carazo JL. Erythrodermic psoriasis and secukinumab: Our clinical experience. *Dermatol Ther*. 2018; 31(4), e12607.
- 110) Saeki H, Nakagawa H, Ishii T, Morisaki, Y, Aoki T, Berclaz PY, Heffernan M. 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 Dermatol Venereol*. 2014; 29(6), 1148–1155.
- 111) Kearns DG, Chat VS, Zang PD, Han G, Wu JJ. Review of treatments for generalized pustular psoriasis manuscript. *J Dermatol Treat*. 2020; 1–13.
- 112) Ly K, Beck KM, Smith MP, Thibodeaux Q, Bhutani T. Diagnóstico y detección de pacientes con psoriasis pustular generalizada. *Psoriasis (Auckl)*. 2019; 9: 37-42
- 113) Takeichi T, Akiyama M. Generalized Pustular Psoriasis: Clinical Management and Update on Autoinflammatory Aspects. *Am J Clin Dermatol*. 2019. 21 (2): 227-236.
- 114) Galazka M, Zozula J, Rudnicka L. Palmoplantar Pustulosis: Recent Advances in Etiopathogenesis and Emerging Treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2020. 21 (3): 355-370.
- 115) Cro S, Smith C, Wilson R, Cornelius V. Treatment of pustular psoriasis with anakinra: a statistical analysis plan for stage 1 of an adaptive two-staged randomised placebo-controlled trial. *Trials*, Cro et al. *Trials*. 2018; 19:534.
- 116) Informe de Posicionamiento Terapéutico de brodalumab (Kyntheum®) en psoriasis en placas. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Agencia Española de Medicamentos. 2018. V1. 1-6. [En línea] [Fecha de acceso el día 22 de junio de 2020] URL. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-brodalumab-Kyntheum-psoriasis.pdf?x17133>
- 117) Ratnarajah K, Jfri A, Litvinov IV, Netchiporouk E. Spesolimab: A Novel Treatment for Pustular Psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2020; 24(2), 199–200.
- 118) Martínez M, Timor G. El sistema único de reintegros, la cobertura de las

