



## **Guía de práctica clínica: manejo de la psoriasis moderada a grave con tratamientos sistémicos convencionales y sistémicos biológicos en el entorno del Sistema de Salud Mexicano.**

**Dra. Minerva Gomez, Dr. Mario Amaya, Dra. Linda García Hidalgo, Dra. Catalina Rincón Pérez, Dr. Fernando Perea, Dra. Liliana Godínez, Dra. Liliana Serrano, Dra. Sagrario Hierro, Dra. Lorena Estrada, Dra. Columba Navarro, Dra. Martha Aceves, Dra. Guadalupe Villanueva, Dra. Rosario García, Dra. Nancy Podoswa, Dra. Adriana López Tello, Dr. César Maldonado, Dr. Fernando Abaroa, Dr. Alfredo Arévalo.**

### **INTRODUCCIÓN**

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica que afecta principalmente a personas de entre 20 a 60 años, sin predilección por algún sexo. Se estima que a nivel mundial la psoriasis afecta entre 2% a 3% de la población. En México, no se cuenta con un registro nacional de la prevalencia de esta enfermedad. Datos publicados en 2017 por la Secretaría de Salud Federal estiman que alrededor de 2.5 millones de personas padecen psoriasis.<sup>1</sup>

En el entorno mexicano es importante tratar la psoriasis de manera oportuna y adecuadamente, ya que por sí misma incrementa el riesgo de presentar depresión, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, lo cual suma y agrava el estado actual de las estadísticas de estos padecimientos entre la población. Aunado a lo anterior, su asociación significativa con la artropatía, evolución prolongada e insidiosa, patrón de recaídas, alto impacto en la calidad de vida y mayor riesgo de muerte prematura convierten a esta enfermedad en una prioridad para los dermatólogos.

A diferencia de otras patologías dermatológicas, la psoriasis no requiere de estudios de laboratorio y gabinete para su diagnóstico; las características clínicas de la enfermedad junto con un interrogatorio dirigido orientan al profesional de la salud para su identificación y establecimiento del tratamiento específico de acuerdo con cada caso particular.

En los últimos años, los tratamientos sistémicos y aún más los tratamientos biológicos, han revolucionado el manejo de la psoriasis. Los fármacos sistémicos más novedosos, son potencialmente más efectivos que los tratamientos convencionales, con perfiles de seguridad más aceptables, pero requieren una adecuada selección de los posibles candidatos para recibirlas.

Por todo lo anterior, la Academia Mexicana de Dermatología (AMD) considera necesaria una guía de práctica clínica que ofrezca al especialista en dermatología recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible acerca del uso de los tratamientos sistémicos convencionales y biológicos, con el fin de garantizar la opción terapéutica más apropiada.

Este documento pretende informar al clínico todos los aspectos relevantes y actuales que rodean el uso de las terapias sistémicas, además de servir de apoyo para evaluar la relación beneficio/riesgo de acuerdo con cada paciente, dentro del entorno nacional.

### **Evaluación del estado y gravedad de la enfermedad**

Hay diversas escalas para evaluar la severidad de la psoriasis desde dos diferentes vertientes: la actividad y severidad de las manifestaciones clínicas y la afectación sobre la calidad de vida. Su principal función será guiar la toma de decisiones terapéuticas y evaluar la respuesta al tratamiento de manera estandarizada. Sin embargo, algunas escalas son considerablemente redundantes.

Dentro de las escalas más utilizadas en los ensayos clínicos se encuentran el Índice de la Severidad del Área de Psoriasis (PASI, por sus siglas en inglés), Evaluación Global del Médico (PGA) y Área de Superficie Corporal (BSA). En un estudio se comparó la utilidad de estas tres escalas de evaluación clínica de la psoriasis, ninguna mostró una ventaja significativa sobre otra.<sup>2</sup>

Debido a que la escala del PASI es la que se encuentra mejor validada y con mayor detalle, sigue siendo la de elección en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA).<sup>3,4</sup> Es una escala muy utilizada en la toma de decisiones para modificar los tratamientos, tanto en dosis como en cambios de grupo terapéutico.

Es importante estimar el impacto de la enfermedad sobre la esfera psicológica de los pacientes con psoriasis, dado el curso crónico del padecimiento y la desesperanza que produce el fracaso terapéutico. La sintomatología típica de la psoriasis provoca un bajo rendimiento de las actividades de la vida diaria, incluidas las relacionadas con el trabajo; además, el riesgo de suicidio se encuentra incrementado en estos pacientes. El impacto de este padecimiento en el ámbito de la interacción social, relaciones de familia, problemas en la pareja y en la vida sexual hacen necesaria una evaluación integral de la calidad vida de dichos pacientes que, además, ayude a medir la eficacia del tratamiento.

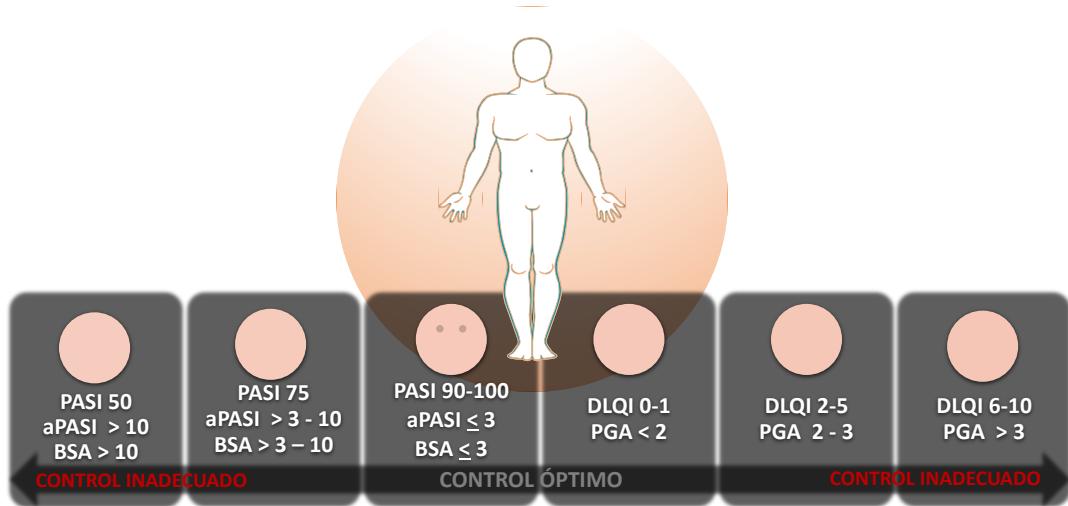
Por tanto, hay escalas que intentan cuantificar el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida: Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriasis Disability Index (PDI), Cumulative Life Course Impairment (CLCI), Dermatology Quality of Life Scales (DQOLS), entre otras. Sin embargo, la variabilidad en las escalas y su deficiente correlación con la severidad de la enfermedad puede llevar a falsas estimaciones en la eficacia de las estrategias terapéuticas, lo que resultaría en información confusa o contradictoria que dificulte la toma de decisiones durante el tratamiento de los pacientes con psoriasis. Al detectarse esta área de oportunidad, se planteó la posible correlación entre las escalas de gravedad clínica y las de evaluación de la calidad de vida. Información procedente de una revisión sistemática muestra que PASI y DLQI se correlacionan de manera predecible en pacientes con psoriasis moderada a grave sometidos a terapias sistémicas biológicas. Entonces, una reducción en la puntuación de PASI de al menos 75% se correlaciona con

una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes.<sup>5</sup> Es así que se puede llegar a inferir la mejoría en la calidad de vida mediante la estimación de PASI. Por tanto, tomamos como desenlace crítico esta escala de evaluación clínica para cuantificar la eficacia de los tratamientos sistémicos, aunado a que se reporta en prácticamente todos los ECA como desenlace primario, mientras que la calidad de vida no siempre es descrita.

El PASI constituye una forma de valoración adecuada para definir la gravedad de la psoriasis. Todo esto a partir de que la *Food and Drug Administration* (FDA) estableció PASI 75 (porcentaje de pacientes que alcanzan una mejoría superior o igual a 75% del PASI basal) como parámetro de eficacia en los ensayos clínicos de los fármacos biológicos.<sup>6</sup> En la actualidad, se han desarrollado fármacos con una mayor eficacia para aclarar las lesiones de forma completa o casi completa (PASI 90, PASI 100), que pueden dejar obsoleto el parámetro de eficacia “PASI 75” como objetivo terapéutico primario en la práctica habitual.

La escala del PASI valora el eritema, la induración y la descamación de las lesiones por separado en diversas áreas del cuerpo (cabeza y cuello, extremidades superiores, tronco, y extremidades inferiores, incluyendo glúteos) y las vincula el área afectada en cada una de ellas.

BORRADOR



**Figura 1.** Escalas diagnósticas de psoriasis de uso más común y su interpretación/correlación clínica

#### Características clínicas de las diversas manifestaciones de la psoriasis

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	HALLAZGOS CLÍNICOS
<b>Psoriasis en placas</b>	Placas escamosas, eritematosas, infiltradas y bien circunscritas > 1 cm de diámetro, ya sea como lesiones únicas o como enfermedad generalizada Clasificado adicionalmente según sitios anatómicos, por variante morfológica y por variante fenotípica
<b>Sitio anatómico</b>	
<b>Piel cabelluda</b>	Uno de los sitios más comunes de psoriasis A menudo difícil de tratar
<b>Palmoplantar</b>	Localizado en palmas y plantas Enrojecimiento confluyente y descamación sin placas obvias en áreas escamosas o fisuradas mal definidas o placas grandes que cubren la palma o la planta
<b>Ungueal</b>	Puede presentarse sin placas cutáneas concomitantes Hoyuelos, onicólisis distal, hiperqueratosis subungueal, signo de gota de aceite, hemorragias en astillas, leuconiquia, desmoronamiento, lúnula roja La afectación ungueal es un predictor de artritis psoriásica.
<b>Variante morfológica</b>	
<b>Anular</b>	Placas escamosas eritematosas bien delimitadas sin afectación central
<b>Variante fenotípica</b>	
<b>Flexural</b>	También conocido como psoriasis intertriginosa o inversa Placas delgadas bien circunscritas, mínimamente escamosas, localizadas en los pliegues de la piel (regiones submamaria, axilar, ingle, genital, interglútea)
<b>Guttata</b>	Erupción aguda de pequeñas pápulas en forma de gota de rocío, rosa salmón, de escamas finas en el tronco o las extremidades < 1 cm de diámetro Puede seguir el historial de faringitis estreptocócica del grupo A o dermatitis estreptocócica perianal del grupo A
<b>Pustular</b>	Pústulas monomórficas sobre piel inflamada y dolorosa Se localiza con mayor frecuencia en las palmas o plantas
<b>Eritrodérmica</b>	Inicio agudo o subagudo de eritema generalizado que cubre ≥ 90% de la superficie corporal del paciente con escamas pequeñas Puede estar asociado con hipotermia, hipoalbuminemia, desequilibrios electrolíticos e insuficiencia cardiaca de alto gasto Emergencia potencialmente mortal

## **Alcances de la Guía de Práctica Clínica**

La guía de práctica clínica (GPC) está dirigida a médicos dermatólogos.

### **Objetivos**

- Favorecer un manejo más estandarizado de los pacientes con psoriasis que ameriten el uso de tratamientos sistémicos, de acuerdo con la mejor evidencia científica disponible, con el fin de favorecer una atención médica adecuada y optimizar recursos.
- Mejorar y optimizar la respuesta clínica de los pacientes sometidos a los tratamientos sistémicos.
- Aportar evidencia científica actual acerca de los perfiles de seguridad de los tratamientos sistémicos convencionales y biológicos, para hacer un uso racional de los mismos.

### **Población blanco**

Pacientes mayores de 18 años de edad con psoriasis moderada a grave en cualquiera de sus modalidades de presentación.

## **METODOLOGÍA PARA LA ELABORACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA**

### **Conformación del grupo desarrollador**

El grupo desarrollador (GD) fue convocado por la AMD, quien reunió especialistas en dermatología que contaran con una experiencia amplia en el tratamiento de la psoriasis. Fueron seleccionados de múltiples regiones de la República Mexicana para tener una adecuada representatividad geográfica. Las tareas a desarrollar por parte de los expertos clínicos en dermatología fueron la generación de preguntas PICO, análisis de la evidencia y la elaboración de las recomendaciones, coordinados por expertos en metodología de elaboración de GPC y en medicina basada en evidencia. Además, se contó con la ayuda de un bibliotecólogo para la elaboración de los algoritmos de búsqueda. No contamos con la participación de los pacientes.

### **Declaración y análisis del conflicto de interés**

En comunicaciones con todos los integrantes del grupo desarrollador, se informó y se consultaron todos los puntos importantes relacionados con potenciales conflictos de interés; la información fue recabada mediante un formato estandarizado.

### **Elaboración de preguntas**

Las preguntas se realizaron a través de un formato estructurado y de manera priorizada (formato PICO: población, intervención, comparador y desenlace).

Se generaron ocho preguntas finales, las cuales fueron elegidas a través del consenso con el fin de disminuir la subjetividad del proceso.

### **Definición y ponderación de desenlaces**

Los desenlaces fueron definidos a partir del listado definitivo de las preguntas clínicas; todos fueron susceptibles de evaluaciones subsecuentes que permitieron reformular nuevas preguntas si fuese necesario, la información fue recabada a través de un formato que desglosaba todos y cada uno de los desenlaces por cada una de las preguntas clínicas.

Para la priorización de desenlaces se clasificaron dentro de tres categorías: desenlaces críticos, importantes pero no críticos y no importante para la toma de decisiones.

### **Búsqueda sistemática de la evidencia**

Al ser formuladas las preguntas clínicas, fueron definidos los criterios de inclusión para estructurar la estrategia de búsqueda. Se localizaron GPC nacionales e internacionales disponibles relacionadas con el tema de interés, dentro de un margen temporal de no más de 10 años anteriores a marzo 2020. Para las revisiones sistemáticas se tuvo un margen temporal de 10 años anteriores a marzo del 2020 y en cuanto a los ensayos clínicos y estudios observacionales no hubo margen temporal para su selección.

La búsqueda sistematizada de la literatura fue realizada en centros desarrolladores especializados de GPC (American Academy of Dermatology-AAD, European Academy of Dermatology and Venereology-EADV, Canadian Dermatology Association, National Institute for Health and Care Excellence-NICE, Scottish Intercollegiate Guidelines Network-SIGN, y en el índice y repositorio Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud-LILACS). Además, se hizo una búsqueda adicional de guías, revisiones sistemáticas con y sin metaanálisis, metaanálisis en red, ECA y estudios observacionales en Medline, Embase, The Cochrane Library y Epistemonikos. Para la búsqueda de los ensayos clínicos en desarrollo se consultó la base de datos CENTRAL, además de la página de registro de ensayos clínicos de la Food and Drug Administration (FDA). Los resultados duplicados y publicaciones con títulos no relevantes fueron excluidos.

Las publicaciones potencialmente útiles fueron revisadas inicialmente mediante lectura del título y resumen por dos miembros del grupo desarrollador, cuando se presentó un desacuerdo fue resuelto por un tercer miembro. Posteriormente, se seleccionaron las publicaciones que cumplieron con los criterios de inclusión para recabarlas a texto

completo y llevar a cabo el análisis y extracción de datos. Las publicaciones que no cumplieron con los criterios de inclusión fueron descartadas.

Por tanto, en la presente guía de práctica clínica nos basamos en evidencia proveniente de estudios primarios y reforzamos la certeza de la evidencia mediante los resultados de fuentes secundarias, como revisiones sistemáticas, metaanálisis, metaanálisis en red y otras guías de práctica clínica que incluyen la mejor evidencia científica disponible al momento. De esta manera, aseguramos un análisis cuantitativo y cualitativo integral de los desenlaces de interés, así podemos tener una aproximación mucho más realista de la magnitud del efecto de cada intervención en el tratamiento de la psoriasis.

Confiamos en que la información de esta guía será de utilidad para el clínico, que lo apoye a realizar una estimación más acertada de los resultados de eficacia y seguridad de los tratamientos sistémicos de la psoriasis.

La información vertida en la presente guía es acorde a la fecha de cierre del protocolo de búsqueda que fue octubre de 2020. Se exploró la base de ensayos clínicos de la FDA y la OMS de los ensayos clínicos en curso, por lo cual es posible que se genere información que deberá ser considerada en una próxima actualización.

## **Evaluación de la calidad metodológica y extracción de datos**

La evaluación metodológica y extracción de datos se realizó utilizando herramientas estandarizadas, estas evaluaciones fueron elaboradas por dos miembros del grupo desarrollador y en caso de discordancia fue resuelto por un tercer evaluador independiente. Para la evaluación metodológica de las guías de práctica clínica seleccionadas se utilizó la herramienta AGREE II (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation);<sup>7</sup> para la evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas se usó la herramienta AMSTAR 2 (A MeASurement Tool to Assess Systematic Reviews);<sup>8</sup> para los ensayos clínicos, la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane;<sup>9</sup> y para los estudios observacionales, la herramienta STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology)<sup>10</sup>

La extracción de datos consistió en recolectar la información relacionada con los detalles de los estudios, tanto de los primarios como de los secundarios. La información obtenida referente al tipo de estudio fue: la fuente de la publicación, entorno de elaboración de la publicación y duración del estudio. También se extrajeron los datos relacionados con la población de interés, a saber: severidad de la enfermedad, análisis de los subgrupos, número de participantes, criterios de selección de los participantes, edad, género, etnia, exposición a terapias sistémicas convencionales y biológicas previas, peso corporal, comorbilidades, tipo de intervención y los resultados. La escala utilizada para ponderar la calidad de la evidencia fue SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network).<sup>11</sup>

### Niveles de evidencia SIGN

Nivel de Evidencia	Tipo de estudio
<b>1++</b>	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos
<b>1+</b>	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos
<b>1-</b>	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos
<b>2++</b>	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohorte o de casos y controles, o Estudios de cohorte o de casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
<b>2+</b>	Estudios de cohorte o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
<b>2-</b>	Estudios de cohorte o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una significante probabilidad de que la relación no sea causal
<b>3</b>	Estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos)
<b>4</b>	Opiniones de expertos

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50 A guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

## Formulación de las recomendaciones

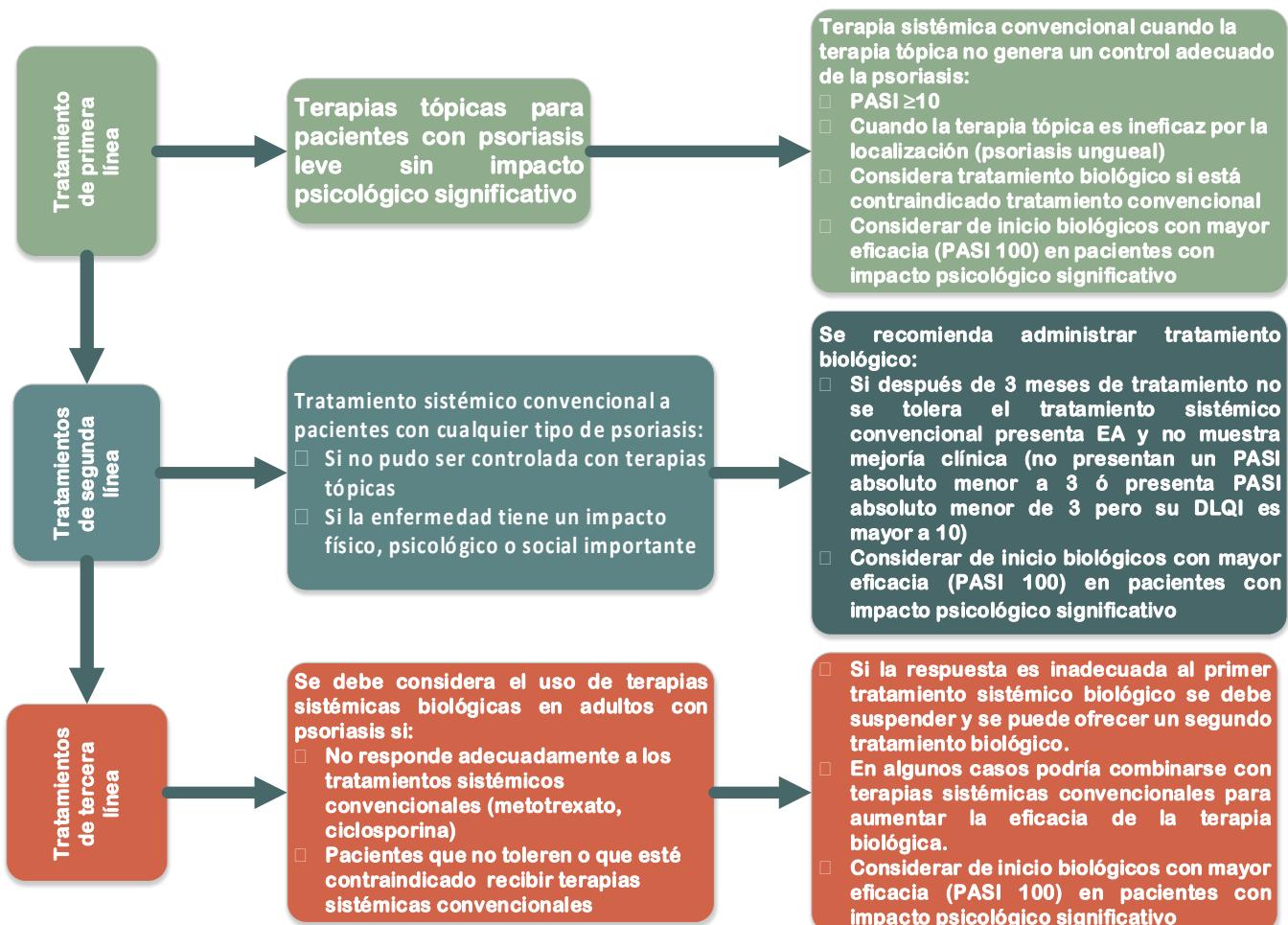
Para cada recomendación se realizó un consenso estructurado en el que participaron expertos clínicos y metodológicos. La generación de cada recomendación tomó en cuenta las cuestiones principales relacionadas con la calidad de la evidencia, balance de riesgos y beneficios y punto de vista del profesional de la salud en dermatología; no fue posible obtener el punto de vista de los pacientes. Las recomendaciones son concisas y de fácil entendimiento, con el fin de facilitar el proceso de implementación. Para reflejar la fuerza de la recomendación se empleó la escala de la SIGN.

En caso de no acuerdo en algunas recomendaciones o puntos clave en el manejo de la psoriasis, se procedió a la realización del consenso utilizando el método Delphi.

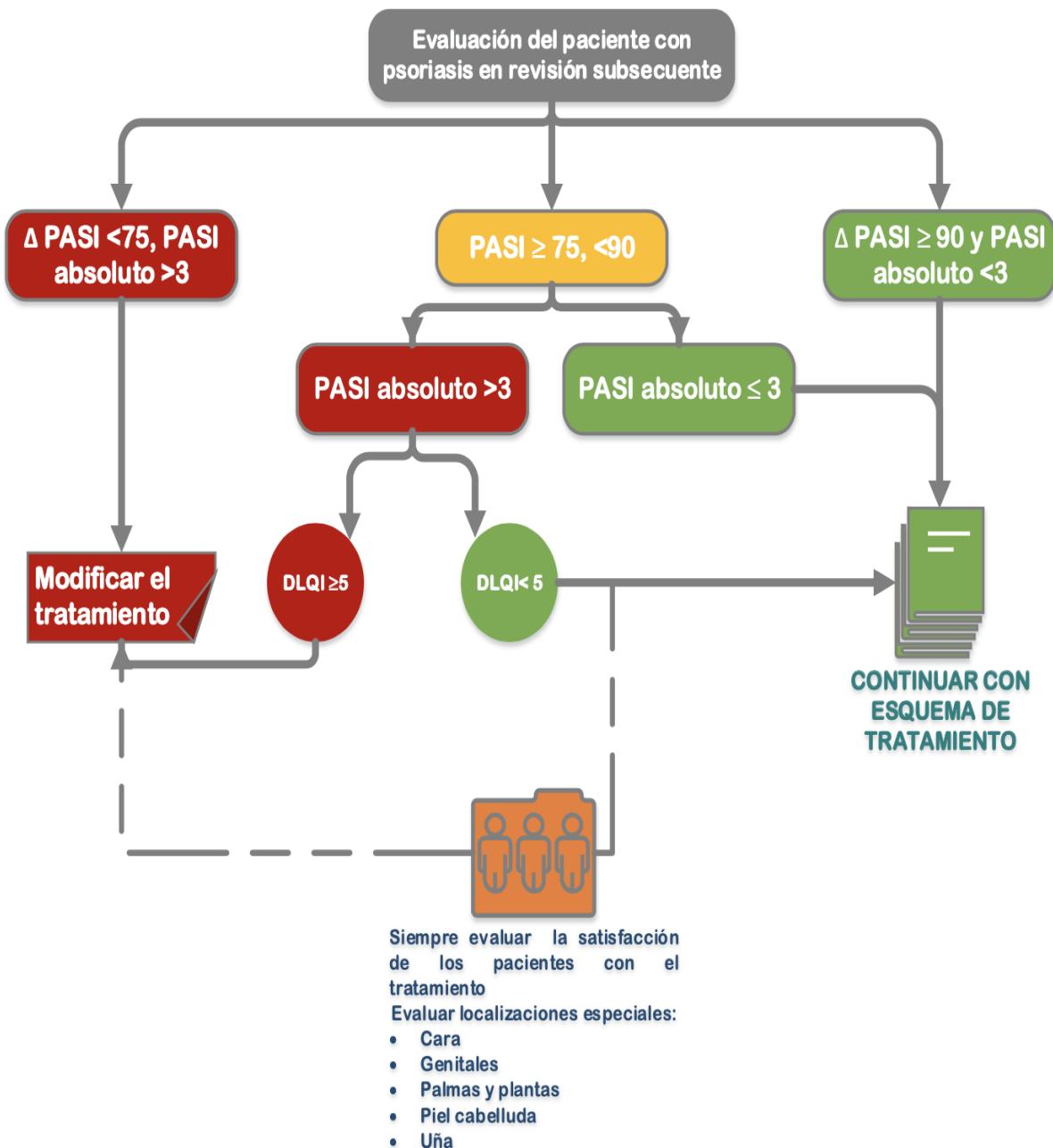
<b>Grados de recomendación SIGN</b>	
<b>Grado de Recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
<b>A</b>	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o Una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados
<b>B</b>	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+
<b>C</b>	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 2++
<b>D</b>	Niveles de evidencia 3 o 4, o Extrapolación de estudios calificados como 2+

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50 A guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

## Diagrama de flujo 1. Criterios para seleccionar la estrategia de tratamiento en pacientes con psoriasis



**Diagrama de flujo 2. Metas de tratamiento en pacientes con psoriasis**



## Preguntas clínicas: evidencias y recomendaciones

1. **¿Cuál es la eficacia y seguridad de los medicamentos sistémicos convencionales en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave en adultos?**

(Recomendaciones clínicas - Perspectiva individual- Opciones múltiples)

### Detalles de la pregunta

**Pacientes:** hombres y mujeres mayores de 18 años de edad con psoriasis moderada a grave (todas las variantes).

### Opciones de tratamiento (intervenciones)

- Metotrexato
- Ciclosporina
- Apremilast
- Acitretina

**Intervención de referencia:** metotrexato.

**Comparadores directos:** MTX; placebo, adalimumab, ciclosporina, infliximab, ixekizumab.

Ciclosporina; MTX. Apremilast; placebo, etanercept. Acitretina; placebo, etanercept, ciclosporina.

### Desenlaces de interés

- Eficacia y seguridad: PASI 75, PASI 90, tiempo de respuesta, eventos adversos (EA)

**Entorno: ambulatorio** (comunitario).

**Perspectiva:** médico especialista en dermatología.

**Puntos que no se incluyen:** manejo de artritis psoriásica.

### Antecedentes

La psoriasis es una enfermedad que afecta a hombres y mujeres de todas las edades. Tal padecimiento va más allá de la piel, ya que el impacto negativo en la calidad de vida de las personas puede ser grave. A nivel social, la psoriasis, debido a su alta prevalencia y costos directos e indirectos marcados por el deterioro funcional, la pérdida de oportunidades en la vida profesional y los costos elevados del tratamiento puede resultar en una carga económica considerable para los pacientes y la sociedad en general.

La psoriasis se asocia también con una multitud de problemas psicosociales, especialmente cuando se presenta en áreas visibles, como la cara y las manos, pues causa vergüenza, pérdida de autoestima, ansiedad y depresión. Quienes viven con esta enfermedad experimentarían desesperanza y un riesgo considerable de desarrollar ideas suicidas. Gran parte del sufrimiento provocado por este padecimiento autoinmune puede evitarse mediante el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado.

Los tratamientos sistémicos se reservan para pacientes con síntomas moderados a graves, o para pacientes con afectación en sus actividades de la vida diaria, para los que no responden a los medicamentos tópicos convencionales y quienes no pueden utilizar las terapias tópicas.

Los tratamientos sistémicos pueden reducir la gravedad de los síntomas y evitar otro tipo de afecciones relacionadas a la psoriasis (artritis psoriásica).

### **¿Cuándo iniciar un tratamiento sistémico convencional en los pacientes con psoriasis moderada a severa?**

- Cuando la enfermedad sea clasificada como moderada a grave con base en la clasificación de la superficie corporal afectada ( $\geq 10$ ) o clasificada mediante el índice de severidad del área psoriásica (PASI  $\geq 10$ ) o por el índice de calidad de vida dermatológica (DLQI  $\geq 10$ ).
- Cuando la enfermedad tiene un impacto significativo en la esfera psicológica o social que derive en problemas de ansiedad o depresión.
- Cuando la psoriasis se localice y se asocie a una discapacidad o insuficiencia funcional, o que la localización de la enfermedad se asocie con altos niveles de angustia para tener un adecuado desempeño social.

Aunado a lo anterior, se debe tener en consideración la coexistencia de comorbilidades como la artritis psoriásica, dislipidemia, obesidad, riesgo o presencia de diabetes, riesgo de enfermedades cardiovasculares, problemas relacionados con la ingesta de alcohol, tabaquismo, entre otras.

La terapia sistémica no biológica representa una opción terapéutica ampliamente utilizada por los pacientes con psoriasis, debido a su fácil esquema de administración, bajo costo y amplia experiencia de uso por parte de los dermatólogos.

### **Terapia sistémica no biológica, ¿cómo elegimos el medicamento correcto?**

Es indispensable asegurar que el paciente se involucre en profundidad en la toma de decisiones al momento de elegir una estrategia terapéutica, exponiendo los riesgos y beneficios con base en el conocimiento de los datos de eficacia y seguridad de las diversas intervenciones farmacológicas. El médico dermatólogo deberá ser el nexo para establecer una adecuada aplicabilidad de la evidencia científica en el paciente, asegurando un grado de cumplimiento terapéutico satisfactorio, estableciendo un manejo mutiintervencionista que involucre un seguimiento del régimen dietético y establecer en conjunto modificaciones significativas en el estilo de vida de los pacientes, cuyo fin será el de alcanzar objetivos específicos de forma realista y efectiva.

El éxito terapéutico al indicar un tratamiento sistémico convencional se logra a través de conocer todos los aspectos que rodean al paciente con psoriasis y articular de manera adecuada el régimen terapéutico a su dinámica de la vida diaria.

Se deberán establecer criterios claros que promuevan un diálogo asertivo entre médico y paciente, por lo cual el dermatólogo deberá tener una actitud personalizada supeditada al tipo de paciente (preferencias, usos y costumbres). Siempre se deben establecer objetivos terapéuticos realistas, plazos concretos para su cumplimiento y, en su caso, disponer en qué momento se debe considerar una falla del tratamiento en el manejo de la psoriasis.

### **¿Cuál es la certeza de la evidencia de la eficacia y seguridad de los tratamientos sistémicos convencionales en el tratamiento de la psoriasis?**

La confianza en la evidencia para la eficacia y seguridad en el tratamiento de la psoriasis con fármacos sistémicos no biológicos fue de baja a muy baja. Se requiere de evidencia de mayor calidad para generar juicios más apropiados.

La mayor parte de la evidencia disponible proviene de ensayos clínicos con un tamaño de muestra limitado, pérdidas no reportadas, seguimiento corto y criterios de inclusión muy precisos, lo que en conjunto limita la validez externa de los resultados y, por tanto, su aplicabilidad clínica

## Metotrexato

### Metotrexato



<b>Mecanismo de acción</b>	Triple acción: antiinflamatoria, antiproliferativa, inmunosupresora Interviene en la vía metabólica del ácido fólico, inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa e impide la síntesis de ADN, induce apoptosis en los linfocitos activados, inhibe la expresión y activación de moléculas de adhesión
<b>Indicaciones</b>	Psoriasis de moderada a grave, eritrodermia psoriásica, psoriasis pustulosa, palmoplantar, ungueal, artritis psoriásica periférica, cuando hay falla a tratamientos tópicos y fototerapia
<b>Esquema y vía de administración</b>	Dosis de inicio 7.5 mg a 25 mg a la semana vía oral, se consideran efectivas y con un buen perfil de seguridad, puede ser usado por un periodo largo Otra alternativa son dosis altas 0.3 – 0.5 mg/ kg a la semana, para lograr una respuesta más rápida sin un aumento significativo de EA Si hay intolerancia gastrointestinal se puede usar por vía parenteral En pacientes con psoriasis y en tratamiento con metotrexato (MTX) que hayan alcanzado una respuesta satisfactoria se puede realizar una disminución progresiva de la dosis, reduciéndola de 2.5 a 5 mg cada 2-4 meses hasta conseguir la dosis óptima para ese paciente Se recomienda efectuar una suplementación de 5-15 mg/semana de ácido fólico o de 15 mg/semana de ácido folínico, 24-48 h tras la administración de MTX
<b>Eventos adversos frecuentes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Náusea</li><li>• Vómito</li><li>• Dolor abdominal</li><li>• Pancitopenia</li><li>• Mielotoxicidad</li><li>• Hepatotoxicidad</li><li>• Fibrosis pulmonar</li><li>• Úlceras mucocutáneas</li><li>• Daño neurológico</li></ul>
<b>Contraindicaciones</b>	Pacientes con historia familiar de malignidad Infecciones crónicas (Tb, hepatitis B y C) Embarazo Debe evitarse durante 6 meses antes de la concepción, tanto en hombres como en mujeres Enfermedad hepática
<b>Manejo perioperatorio</b>	<i>En pacientes que requieran una intervención quirúrgica, en general, y que no presenten otros factores que aumenten el riesgo de infecciones, se podría mantener el tratamiento habitual con MTX.</i> En el momento actual los datos disponibles no apoyan la necesidad de suspender el MTX debido a la cirugía: la evidencia sugiere que el tratamiento con MTX es seguro antes y después de los procedimientos quirúrgicos electivos; además, la actividad de la enfermedad para la cual se ha prescrito el MTX se controla mejor cuando dicho fármaco no se interrumpe

El MTX está indicado como tratamiento sistémico de la psoriasis moderada a grave en todas sus modalidades de presentación (psoriasis eritrodérmica, en placa, ungueal, de piel cabelluda, palmoplantar, pustulosa), incluyendo la artritis psoriásica. Se puede utilizar como monoterapia o en combinación con otro tipo de fármacos sistémicos, con el fin de mantener la eficacia y al mismo tiempo reducir los EA de los medicamentos coadministrados.

## **¿Cuál es la certeza de la evidencia de la eficacia y seguridad del metotrexato en el tratamiento de la psoriasis?**

Existe una amplia experiencia clínica en el uso de MTX por parte del dermatólogo; sin embargo, los estudios acerca de la eficacia y seguridad no demuestran ser robustos en su metodología, además de ser muy escasos.

### **Metotrexato vs. placebo**

Para el desenlace de PASI 90 cuando se compara MTX contra placebo, se localizaron 3 estudios: Hunter G, 1963;<sup>12</sup> Saurat J, 2008 – CHAMPION;<sup>13</sup> Warren R, 2017- METOP.<sup>14</sup>

El estudio de Hunter G y colaboradores, de 1963,<sup>12</sup> es un ECA doble ciego controlado por placebo, el cual aleatorizó 41 pacientes (no describe características de la población). La intervención consistió en asignar a 19 pacientes a MTX vía oral, 2.5 g diarios por 1 semana y posteriormente una vez por semana, se asignaron 17 pacientes a placebo. El tiempo de evaluación reportado fue de 4 semanas, el desenlace de interés no se encuentra explícitamente declarado, en general fue un estudio con un riesgo de sesgo poco claro (SIGN 1+).

El estudio CHAMPION,<sup>13</sup> fue un ECA doble ciego controlado por placebo y control activo, en el cual aleatorizaron a 271 pacientes con una edad promedio de 42 años, de los cuales 178 eran hombres. La intervención consistió en administrar adalimumab a 108 pacientes asignados a este brazo, 80 mg a la semana 0, 40 mg a la semana 1 y 40 mg cada 2 semanas. En el brazo control fueron aleatorizados 110 pacientes a MTX oral, con una dosificación de 7.5 a 25 mg semanalmente. Al placebo fueron asignados 53 pacientes. El desenlace principal fue PASI 75 evaluado a la semana 16. El estudio tuvo bajo riesgo de sesgo (SIGN 1++).

El estudio METOP<sup>14</sup> fue un ECA aleatorizado controlado por placebo, el cual aleatorizó a 120 pacientes. La intervención consistió en asignar 91 pacientes a MTX intramuscular (IM) con un rango de dosis de 17.5 mg a 22.5 mg por semana durante 12 semanas, al control fueron asignados 29 pacientes. El desenlace primario fue PASI 75 evaluado a la semana 16. El estudio tuvo bajo riesgo de sesgo (SIGN1++).

Analizando el conjunto de evidencia mediante un análisis cuantitativo para PASI 90, fueron incluidos estos 3 estudios los cuales involucraban 318 pacientes. El riesgo del MTX comparado contra placebo para presentar el desenlace PASI 90 fue de *RR* 2.06 (IC 95%: 0.53 a 7.97), resultado que no demostró una diferencia significativa entre las dos comparaciones, con una heterogeneidad baja entre los estudios ( $\chi^2$ : 28.86%).<sup>15</sup>

Para el resultado de PASI 75 fueron incluidos 2 estudios (CHAMPION y METOP)<sup>13,14</sup> con 283 pacientes en total; presentaron un riesgo para PASI 75 de *RR* 2.36 (1.19 a 4.68) resultado significativo a favor de MTX, la heterogeneidad entre ambos estudios fue baja ( $\ell^2$ : 27.68%), (SIGN 1++)<sup>15</sup>.

El efecto adverso informado con mayor frecuencia fue la hepatotoxicidad; sin embargo, los eventos gastrointestinales más frecuentes fueron náusea, diarrea y vómito, además de fatiga y mialgias. En el análisis cuantitativo de los EA serios fueron incluidos los tres estudios primarios antes descritos, involucrando 319 pacientes con un riesgo para presentar EA graves de *RR* 0.16 (IC 95%: 0.03 a 0.88) lo cual no representa una diferencia significativa de la presencia de eventos adversos graves (EAg) entre placebo y MTX, se detectó una baja heterogeneidad entre los estudios ( $\ell^2$ : 2.04%), (SIGN 1+).<sup>15</sup>

El rango de dosis como factor determinante de la respuesta fue difícil de determinar, dado que los estudios emplearon un esquema de dosificación variable. Solo el estudio de Saurat et al (2008)<sup>13</sup> estimó el efecto de la dosis incremental de MTX (7.5 mg a 25 mg). En este estudio no existió una diferencia estadísticamente significativa entre las dosis incrementales y el placebo (SIGN 1++).

### **Dosis de prueba**

Se ha observado que iniciar con una dosis de prueba con MTX es útil para detectar cualquier predisposición a EAg, como la mielosupresión, que puede ocurrir dentro de los primeros 7 a 10 días de iniciar la terapia (SIGN 2+).<sup>16</sup> En la revisión sistemática de Menting et al, de 2016,<sup>17</sup> solo 2 de 29 grupos de tratamiento con MTX utilizaron una dosis de prueba en pacientes frágiles, es decir, personas adultas > 65 años o pacientes con enfermedad renal (SIGN 2+).<sup>18,19,20,21</sup> En este caso, en sustitución de la dosis de prueba se ha sugerido realizar pruebas de laboratorio después de la primera semana de tratamiento con MTX (SIGN 2+).<sup>22</sup> La dosis de prueba sugerida es de 2.5 a 15 mg.

### **Dosis de inicio**

La dosis inicial de MTX es variable dentro de los diversos ensayos clínicos, y va de los 5 mg a 25 mg por semana, aunque de manera más constante se utilizan dosis iniciales de 7.5 a 15 mg semanales. La dosis que generó una mejor respuesta para PASI 75 es obtenida en los estudios que utilizan 25 mg semanales.<sup>13,23</sup> El estudio de Dogra S et al, de 2012,<sup>23</sup> fue un estudio aleatorizado doble ciego controlado con activo (MTX), el cual aleatorizó a 60 pacientes con una edad promedio de 37 años, incluyendo 48 individuos del sexo masculino. La intervención consistió en asignar a 30 pacientes a MTX 10 mg vía oral por semana durante 12 semanas, mientras el control consistió en asignar a 30 pacientes a 25 mg de MTX por semana durante 12 semanas. Este estudio tuvo bajo riesgo de sesgo (SIGN 1++).

Dosis de MTX mayores de 15 mg por semana parecieran desencadenar una respuesta más rápida cuando se compararan con dosis menores.<sup>24</sup> La dosis de inicio puede variar en función de la severidad de la enfermedad, la edad, función renal o la presencia de comorbilidades (SIGN 2+).<sup>25,26</sup> Los ensayos que iniciaron con una dosis de 15 mg por semana fueron: Heydendael V, 2003,<sup>27</sup> ECA controlado por activo, etiqueta abierta, MTX vs. Ciclosporina, *n*: 88, riesgo de sesgo moderado, desenlace primario PASI y Barker J, 2011,<sup>28</sup> ECA controlado con activo de etiqueta abierta, infliximab vs. MTX, *n*: 868, moderado riesgo de sesgo, desenlace primario PASI 75; o que incrementaron rápidamente la dosis de 7.5 mg a 15 mg por semana: Reich K, 2011;<sup>29</sup> ECA con control activo, briakinumab vs. MTX, moderado riesgo de sesgo, desenlace PASI 75, *n*: 317 condujeron a un mejor respuesta para PASI 75 cuando se compararon con dosis iniciales de 5 mg.<sup>30</sup> ECA controlado por activo, de etiqueta abierta, con moderado riesgo de sesgo, *n*: 60 pacientes, desenlace PASI 75 5 mg o 7.5 mg por semana (SIGN 1++).<sup>31</sup>

### **Dosis de mantenimiento y esquemas de dosificación**

En cuanto al esquema de dosificación se describen cuatro modelos diferentes reportados en los ECA:

1. Dosis diaria baja, ECA con alto riesgo de sesgo.<sup>32</sup>
2. Dosis divididas en dos porciones iguales semanalmente , ambos estudios con alto riesgo de sesgo).<sup>33,34</sup>
3. Dosificación con esquema de Weinstein (Radmanesh M, 2011;<sup>32</sup> Chladek J, 2005<sup>35</sup>; Fallah A, 2011;<sup>30</sup> Heydendael V, 2003;<sup>22</sup> Gupta S, 2010,<sup>31</sup> con alto riesgo de sesgo al igual que Akhyani M, 2010<sup>37</sup> que involucraba otro tipo de tratamiento involucrado.
4. Una sola dosis semanal (Chladek J, 2002,<sup>38</sup> estudio de fisiopatología; Dogra S, 2012;<sup>23</sup> Flystöm I, 2008,<sup>39</sup> alto riesgo de sesgo; Sandhu K, 2003,<sup>40</sup> alto riesgo de sesgo; Barker J, 2011,<sup>28</sup> moderado riesgo de sesgo; Reich K, 2011,<sup>29</sup> bajo riesgo de sesgo).

Existe información poco consistente de baja confianza metodológica que respalde el uso de un esquema sobre otro (SIGN 1-). Los dos últimos esquemas son los utilizados con mayor frecuencia en la práctica clínica y muestran una confianza en la evidencia ligeramente superior a otros esquemas.

## **Ajuste de la dosis**

En una revisión sistemática de ECA se comparó a tres estudios con bajo riesgo de sesgo y con criterios de inclusión similares, cuyos resultados mostraron que se puede iniciar con 15 mg semanales ajustando la dosis de acuerdo con la eficacia clínica mostrada en la semana 6, o aumentar la dosis rápidamente a 15 mg en la semana 2 con ajustes basados en la respuesta clínica en la semana 10 (SIGN 1++). Se produce una mejoría más significativa y una terminación del tratamiento similar, comparada con incrementos lentos de la dosis de 7.5 mg en la semana 0 a 15 mg a la semana 4 (SIGN 1-). Sin embargo, no hay evidencia de adecuada calidad respecto a este punto. La respuesta después de ajustar las dosis puede tomar entre 4 a 8 semanas (SIGN 2++).<sup>28,29,31</sup>

En algunas guías de práctica clínica se sugiere incrementar la dosis a 20 mg por semana si no se muestra una respuesta satisfactoria a la semana 8.<sup>41</sup> Se desconoce la eficacia de elevar la dosis en los pacientes que permanecen sin respuesta de la semana 12 a la semana 24. Al parecer la respuesta clínica al ajustar la dosis se manifiesta después de 4 a 8 semanas (SIGN 1-).<sup>17</sup>

Debido a que existe una gran heterogeneidad entre los ajustes de dosis utilizados en los diversos ECA, no se obtiene ninguna certeza en la evidencia que pueda generar una conclusión adecuada respecto al tema

## **Dosis máxima**

La dosis máxima analizada en los ECA fue de 30 mg/semana (Ho S, 2010,<sup>42</sup> alto riesgo de sesgo, aunque queda poco claro si realmente se utilizó esta dosis). Un ECA adicional demostró que no se observaron beneficios extra a dosis mayores de 25 mg/semana.<sup>31</sup> No hay información respecto a la eficacia que se presenta al incrementar la dosis 25 mg por semana en los pacientes que previamente no obtuvieron una respuesta de PASI 50. La dosis máxima entre los diversos estudios varía de 22.5 mg<sup>26</sup> a 30 mg por semana (SIGN 2++).<sup>20,43</sup>

## **Utilización de ácido fólico**

La mayor densidad de evidencia favorece la recomendación de agregar ácido fólico a los esquemas de tratamiento con MTX; sin embargo, existe heterogeneidad importante con las dosis de ácido fólico utilizadas.

Comparando dos estudios en donde en uno de ellos se administró ácido fólico (5 mg/semana) a pacientes con dosis similares de MTX y en otro no, los resultados muestran que en los grupos donde se administró ácido fólico fue menor el índice de interrupción del tratamiento, ya que se presenta una disminución en el riesgo de EA. Al parecer la administración de ácido fólico no tiene un efecto significativo sobre la eficacia del MTX, aunque queda poco claro cuál sería la dosis máxima de ácido fólico que no comprometa de manera significativa la eficacia del MTX. En los análisis de múltiples ensayos clínicos la mayor parte de los estudios utilizó dosis no mayores a 7 mg por semana, sin presentar compromiso significativo de la respuesta clínica en el tratamiento de la psoriasis (SIGN 1-).<sup>15</sup>

### **Persistencia de la respuesta del metotrexato posterior a su interrupción**

En una revisión sistemática que incluyó ocho estudios que involucraban a 4 624 pacientes con psoriasis, se investigó la persistencia de la efectividad del MTX posterior a la interrupción; se presentó una inconsistencia en cuanto a las definiciones de persistencia y efectividad través de los diversos estudios.<sup>44</sup> Un estudio prospectivo multicéntrico documentó que hay 50.3% (IC 95%: 46.3 a 54.2) de probabilidad de sobrevida o supervivencia del MTX con un promedio de interrupción de 1.01 años, esta cifra fue mayor cuando se comparó con acitretina y ciclosporina (SIGN 2++).<sup>45</sup> El tiempo de interrupción del fármaco varió de 7.1 a 22.3 meses para el MTX. A los 12 meses de seguimiento, tres de los estudios incluidos mostraron una reducción hacia PASI 75 en el 59% de los pacientes que recibieron MTX.<sup>44</sup>

En un estudio que incluía 638 pacientes, con seguimiento de 5 años, 30% de los pacientes interrumpió el MTX por ineficacia y 17% lo hizo por los EA. Un estudio demostró una eficacia ligeramente superior de la administración subcutánea en comparación con la vía oral (SIGN 2++).<sup>45</sup> La administración subcutánea muestra un perfil de seguridad similar a la vía oral.

### **Seguridad del metotrexato**

Son pocos los estudios que abordan los desenlaces relacionados con la seguridad. Se observa una gran variabilidad de los estudios en cuanto el método de reporte de EA de acuerdo con las variables de manejo con MTX.

En una revisión sistemática de ensayos clínicos con metaanálisis que incluyó 34 estudios en los cuales se tuvo como intervención MTX administrado durante mínimo 3 meses se abordó el análisis del riesgo de EA; en cuatro ECA la incidencia de EA fue mayor de 0.1%.<sup>46</sup> Se incluyeron estudios que comparaban MTX comparado contra placebo, y contra otros agentes terapéuticos, lo que no permite comparaciones exclusivamente directas del MTX con placebo. En el metaanálisis se observa una alta heterogeneidad entre los estudios, lo que al parecer se debe a un subregistro de los EA en los ECA con un menor número de pacientes. En algunos estudios, los EA raros presentaron una heterogeneidad baja entre las poblaciones incluidas, la neumonía se presentó en 0.8% de los pacientes y las infecciones severas se presentaron en 1.6% de los pacientes. No todos los estudios manejaron la misma definición ni interpretación de los EA. Las náuseas y vómito fueron los síntomas reportados con mayor frecuencia, independientemente del diseño y tamaño de muestra de los estudios. Las publicaciones en su gran mayoría se limitan a un seguimiento de 12 meses. Los resultados de este metaanálisis son consistentes con los resultados de otros estudios donde se utilizó MTX en personas con artritis reumatoide, en las cuales los pacientes que reciben MTX no presentan un mayor riesgo de cirrosis o insuficiencia hepáticas.<sup>47</sup> Los pacientes con obesidad, diabetes, hiperlipidemia y abuso de la ingesta de alcohol parecen tener mayor riesgo de hepatotoxicidad y a largo plazo riesgo de fibrosis hepática (SIGN 1-).<sup>48</sup>

### **Eficacia frente a otros tratamientos sistémicos convencionales y sistémicos biológicos**

#### **Metotrexato vs. ciclosporina**

En cuanto a la comparación de MTX con otros tratamientos sistémicos no biológicos, para PASI 90 se localizaron dos estudios de tipo ECA que comparaban la ciclosporina contra MTX,<sup>39</sup> con moderado riesgo de sesgo y otro obteniendo en general bajo riesgo de sesgo.<sup>27</sup>

El estudio de Flyström I et al (2008) es un ECA controlado por activo de etiqueta abierta, en el cual aleatorizaron a 84 pacientes con una edad promedio de 48 años para MTX y 46 años para ciclosporina, con 55 pacientes del sexo masculino. La intervención consistió en asignar MTX con ácido fólico a 41 pacientes (7.5 mg/kg/semana con 5 mg de ácido fólico administrados los días cuando no se administraba el MTX, durante 12 semanas. El control activo consistió en asignar a 43 pacientes a ciclosporina 3 mg/kg vía oral, dividido en dos dosis durante 12 semanas. El desenlace de interés primario fue PASI evaluado en la semana 12 de tratamiento. El estudio tuvo un moderado riesgo de sesgo.<sup>39</sup>

El estudio de Heydendaal V et al (2003), fue un ECA controlado con activo de etiqueta abierta, el cual aleatorizó a 88 pacientes con edad promedio de 40 años, que incluyó 57 pacientes del sexo masculino. La intervención consistió en asignar a 44 pacientes a 15 mg de MTX por semana durante 4 semanas y posteriormente incrementando la dosis a 22.5 mg si se presentaba un PASI basal de menos de 25%, fue dividido en tres dosis con un intervalo de 12 h durante 12 semanas. En el control fueron asignados 44 pacientes a 3 mg/kg de ciclosporina durante 4 semanas y posteriormente incrementando la dosis a 5 mg/kg si la reducción de la basal de PASI fue < 25%, se dividió en dos dosis durante 12 semanas. El desenlace principal fue PASI evaluado a la semana 16. El riesgo de sesgo fue en general moderado.<sup>27</sup>

En el análisis cuantitativo de ambos estudios fueron incluidos 172 pacientes para estimar el riesgo de PASI 90, 75 y EA graves. El riesgo para presentar PASI 90 del MTX comparado con ciclosporina fue de *RR* 1.18 (IC 95%: 0.47 a 2.98) lo que muestra una diferencia no significativa entre MTX y ciclosporina, se detectó una heterogeneidad moderada entre los estudios (SIGN 1+). Para PASI 75 se estimó un riesgo para presentar el desenlace de *RR* 1.37 (IC 95%: 0.84 a 2.23), resultado que no muestra una diferencia significativa entre ambos tratamientos, se detectó una heterogeneidad baja entre los estudios ( $\rho$ : 48.52%) (SIGN1++). El riesgo para EA graves no fue estimado.<sup>15</sup>

#### **Metotrexato vs. infliximab**

El estudio RESTORE,<sup>49</sup> (riesgo de sesgo moderado) comparó el infliximab contra MTX, involucrando a 868 pacientes para los desenlaces PASI 90, 75 y EA. Para PASI 90 fue una comparación a favor del infliximab con *RR* 2.86 (IC 95%: 2.15 a 3.8). Para PASI 75 el riesgo para el desenlace fue de *RR* 1.86 (IC 95%: 1.58 a 2.19), a favor de infliximab de manera discreta. En cuanto a los EA graves el *RR* fue de 2.41 (IC 95%: 1.04 a 5.59), diferencia a favor de MTX (SIGN 1+).<sup>15</sup>

#### **Metotrexato vs. adalimumab**

En el estudio CHAMPION se comparó MTX contra adalimumab, para la estimación del riesgo de PASI 90, 75 y EA. Fueron incluidos 218 pacientes con un riesgo para PASI 90 de *RR* 3.37 (IC 95%: 2.25 a 6.19) a favor del adalimumab (SIGN 1++). Para PASI 75 se calculó un riesgo para el desenlace de *RR* 2.25 (IC 95%: 1.72 a 2.94) a favor de adalimumab (SIGN 1++). En cuanto al desenlace de EA graves se obtuvo un riesgo para el desenlace de *RR* 2.04 (IC 95%: 0.19 a 22.14), resultado que no demuestra diferencia entre ambos tratamientos.<sup>13,15</sup>

## **Metotrexato vs. ixekizumab**

En el estudio NCT02634801(riesgo de sesgo moderado) fueron incluidos 108 pacientes para la estimación del riesgo de PASI 90, 75 y EA graves.<sup>50</sup> Para PASI 90 se estimó un riesgo para el desenlace de *RR* 2.05 (IC 95%: 1.43 a 2.94) a favor del ixekizumab. Para el desenlace de PASI 75 se estimó un riesgo para el desenlace de *RR* de 2.25 (IC 95%: 1.72 a 2.94) (SIGN 1+). En cuanto a los EA se calculó un riesgo de *RR* 1 (IC 95%: 0.06 a 15.58), resultado que no demuestra diferencia entre ambas terapias (SIGN 1+).<sup>15,50</sup>

## **Comparaciones indirectas con otras terapias sistémicas convencionales y biológicas**

Los resultados del metaanálisis en red para EA sugieren fuertemente que el MTX se asocia con el mejor perfil de seguridad en comparación con el resto de los tratamientos sistémicos, tanto biológicos como no biológicos cuando el comparador común fue placebo (*RR* 0.43, IC 95%: 0.20 a 0.95, superficie bajo la curva de clasificación acumulada - SUCRA: 87.6) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

### **¿Qué dicen otras guías de práctica clínica?**

La American Academy of Dermatology recomiendan una dosis de hasta 30 mg, sugiere una dosis de prueba de 2.5 mg a 5 mg. Recomienda administrar por vía subcutánea o intramuscular para mitigar los EA.<sup>48</sup> Las guías canadienses recomiendan el MTX a una dosis de 25 mg por semana para la psoriasis moderada a grave en placa, con administración de ácido fólico, además del monitoreo de la función hepática.<sup>51,52</sup> La guía “NICE 153” recomienda dosis incrementales a partir de 5 a 10 mg por semana evaluando la respuesta después de 3 meses, utilizando la dosis más baja posible para mantener la remisión, con una dosis máxima de 25 mg por semana.<sup>53</sup> Las guías de práctica clínica de la European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) recomiendan una dosis máxima de 22.5 mg, aconsejan dosis a partir de 5 mg hasta 25 mg por semana basados en su experiencia clínica y en algunos casos sugieren utilizar 30 mg por semana como terapia de mantenimiento.<sup>43,54,55</sup>

Todas las guías indican monitoreo basal de la función hepática, cuantificando la albúmina sérica y las transaminasas hepáticas (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina). Las guías europeas, canadiense y americana recomiendan monitorear la función renal, la posibilidad de embarazo y monitoreo de la biometría hemática. La guía de la AAD recomienda una biometría hemática cada 2 a 4 semanas dentro de los primeros meses y posteriormente de 1 a 3 meses. Se sugiere realizar cada mes el monitoreo de la función hepática. Recomiendan monitorizar la función renal cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y después una vez cada 2 a 3 meses.<sup>43</sup>



---

## RECOMENDACIONES ACERCA DEL USO DE METOTREXATO

---

- *El metotrexato se recomienda para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave en adultos en todas sus variantes de presentación (psoriasis eritrodérmica, en placa, ungueal, de piel cabelluda, palmoplantar, pustulosa). Se puede utilizar como monoterapia o en combinación con otro tipo de fármacos sistémicos, con el fin de mantener la eficacia y al mismo tiempo reducir los efectos adversos de los medicamentos coadministrados (SIGN B)*
  - *Se recomienda el metotrexato a dosis de entre 7.5 y 25 mg por semana, administrada como dosis única o en tres dosis al día. Se puede administrar por vía oral o subcutánea (SIGN B)*
  - *Se debe considerar una dosis de prueba, especialmente en pacientes con insuficiencia renal (SIGN C)*
  - *Se recomienda la administración de ácido fólico o ácido folínico para reducir la incidencia de enfermedades gastrointestinales y efectos adversos hepáticos. A dosis altas de ácido fólico y ácido folínico se puede ver reducida la eficacia del metotrexato (SIGN B)*
-

## Información adicional para metotrexato

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS	CONTRAINDICACIONES RELATIVAS
<b>Embarazo</b> <b>Alcoholismo</b> <b>Enfermedad hepática alcohólica u otras enfermedades hepáticas crónicas</b> <b>Síndromes de inmunodeficiencia</b> <b>Hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa</b> <b>Hipersensibilidad al metotrexato</b>	Anormalidades en la función renal Anormalidades en la función hepática Infección activa
FACTORES DE RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD	MONITOREO CONTINUO
<b>Historia o uso actual de un consumo de alcohol mayor a moderado</b> <b>Resultados persistentes de la prueba de función hepática anormal</b> <b>Historia de enfermedad hepática incluyendo hepatitis crónica B o C</b> <b>Antecedentes familiares de enfermedad hepática hereditaria</b> <b>Diabetes mellitus</b> <b>Obesidad</b> <b>Historial de exposición a drogas o productos químicos hepatotóxicos</b> <b>Hiperlipidemia</b>	Historia y examen físico Hepatitis B y C (monitoreo basal) Prueba de pretratamiento para TB latente Referencia para radiografía de tórax para una prueba de TB positiva Biometría hemática y perfil metabólico cada 3-6 meses suponiendo que no haya resultados de laboratorio anormales Monitoreo adicional recomendado para pacientes con insuficiencia renal Niveles de nitrógeno ureico en sangre y creatinina Verifique el recuento sanguíneo completo de 5 a 7 días después de una dosis de prueba

## Ciclosporina

### Ciclosporina



<b>Mecanismo de acción</b>	Es un péptido cíclico lipofílico que se une a las ciclofilinas e inhibe la calcineurina. También inhibe la producción y liberación de citocinas incluida IL-2. Disminuye la respuesta inmunitaria celular, inhibiendo la producción de anticuerpos T- dependientes
<b>Indicaciones</b>	Se utiliza principalmente en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, especialmente en la fase de brote o en la psoriasis eritrodérmica o pustulosa
<b>Esquema y vía de administración</b>	Se administra por vía oral, en dos dosis al día. La toma cada 12 horas se recomienda que sea lo más estricta posible y que ambas se tomen a la misma hora cada día. Este fármaco se dosifica en relación con el peso corporal, entre 2.5-4 mg/kg/día. A mayores dosis existe una mayor respuesta clínica pero también la posibilidad de tener más efectos secundarios. Empieza a ser efectivo en 15 días Se recomienda hacer ciclos cortos de tratamiento; 3 meses como mínimo, con interrupción brusca o paulatina (es indiferente). Se recomienda no pasar de 2 años seguidos de tratamiento (máximo de la terapia continua). Es preferible tomarlo en ayunas y fuera de las comidas
<b>Eventos adversos frecuentes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipertricosis</li><li>• Temblor</li><li>• Fatiga, cansancio</li><li>• Cefalea</li><li>• Hiperplasia gingival</li><li>• Pérdida del apetito</li><li>• Náuseas, vómitos o diarrea</li><li>• Parestesias en manos y pies</li><li>• Nefrotoxicidad</li><li>• Hipertensión</li><li>• Dislipidemia</li></ul>
<b>Contraindicaciones</b>	La ciclosporina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, con hipertensión arterial no controlada, con neoplasias activas y con antecedente de fototerapia con más de 200 sesiones

La ciclosporina es un medicamento sistémico efectivo para la psoriasis, ampliamente utilizado por los dermatólogos para tratar dicha enfermedad, por lo que su efectividad ha sido respaldada por años de experiencia acumulada.

La eficacia de la ciclosporina es directamente proporcional a la dosis administrada, que a su vez se relaciona con la aparición de EA.

De igual manera que con el MTX, iniciar el tratamiento con ciclosporina implica una evaluación clínica basal, con la finalidad de enfocar adecuadamente los objetivos de manera personalizada en cada paciente. Es necesario satisfacer las necesidades clínicas de mejoría adecuadamente y al mismo tiempo optimizar el perfil de seguridad.

La ventaja más clara de la ciclosporina en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave es su efecto rápido de acción, comparado con el resto de los tratamientos sistémicos; sin embargo, no es un medicamento que se deba establecer como terapia a largo plazo.

## **¿Cuál es la certeza de la evidencia de la eficacia y seguridad de la ciclosporina en el tratamiento de la psoriasis?**

No hay estudios de adecuada confianza metodológica que evalúen directamente la eficacia de ciclosporina contra placebo en pacientes con psoriasis. En las revisiones utilizadas se ha comparado directa e indirectamente la ciclosporina contra placebo para inferir la respuesta para PASI.<sup>15,56</sup> El resto de la evidencia es de confianza muy variable. Solo hay dos estudios que comparan ciclosporina contra placebo, los cuales tienen un tamaño pequeño de muestra, con diseño y desenlaces poco claros y no compatibles con las necesidades de respuesta para la presente guía.<sup>57,58</sup>

En la revisión sistemática de Schmitt J et al, 2014, se evaluaron 10 ECA que analizaron la ciclosporina a diversas dosis. A una dosis de 2.5 mg, solo 25% (IC 95%: 10 a 40%) de los pacientes logró la respuesta PASI 75. Dos estudios compararon dosis altas de ciclosporina (5 mg/kg) contra dosis bajas (2.5 a 3 mg/kg) mostrando superioridad de las dosis altas para PASI 75.<sup>56</sup>

En los estudios que compararon ciclosporina contra MTX a dosis de 7.5 mg/kg, la ciclosporina fue superior para mejorar PASI; sin embargo, cuando se administraba MTX a dosis de 15 mg/kg la respuesta fue comparable a la presentada por ciclosporina a dosis habituales (5 mg a 7.5 mg/kg) (SIGN 2+).<sup>59</sup>

En el metaanálisis de Sbidian E et al, de 2020, la ciclosporina no mostró diferencia estadísticamente significativa vs. MTX para los desenlaces de PASI 90, PASI 75 y EA.<sup>15</sup>

La mejor relación riesgo-beneficio se presenta a dosis de 2.5 mg a 3 mg/kg/día, mostrando una alta eficacia a los 2 a 3 meses (SIGN 2-).<sup>60</sup> La mayor parte de los estudios utilizaron dosis de 1.25 a 5 mg/kg/día durante 10 a 16 semanas en promedio para las dosis iniciales.<sup>61</sup>

No se encuentra adecuadamente descrito cuál es la dosis inicial más eficaz y segura, algunas publicaciones prefieren iniciar con dosis tope hasta lograr la remisión y posteriormente disminuir la dosis de forma paulatina y ajustando de acuerdo con la presencia de EA. Por otra parte, algunas publicaciones aconsejan comenzar con dosis de 2.5 mg a 3 mg/kg y aumentar la dosis en 0.5 a 1 mg/kg/día cada 2 a 4 semanas en el caso de que no se presente una respuesta favorable, siempre vigilando la presencia de EA (SIGN 2+).<sup>60,62,63,64</sup> Al comparar estos dos esquemas de administración en términos de eficacia, no se observa una diferencia estadísticamente significativa, además de que existe la presencia de un riesgo de sesgo importante en el diseño de estas investigaciones.

Se han investigado algunas variables que modifican la eficacia de la ciclosporina. Existe evidencia que confirma una mayor eficacia de la ciclosporina cuando se ingiere de manera preprandial; sin embargo, el estudio que evaluó este resultado incluyó un número pequeño de muestra, ya que se aleatorizaron 37 pacientes a la ingesta de microemulsión de ciclosporina antes y después de los alimentos. Se utilizaron dosis de 1.5 a 3 mg/kg/día durante 6 semanas. La reducción porcentual de PASI inicial fue de 75.4% para el grupo de ingestión preprandial y de 29.8% en el grupo de ingesta posprandial.<sup>65</sup> En otro estudio se observó la influencia de la obesidad (IMC  $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ ) sobre la eficacia de la ciclosporina, se incluyeron 61 pacientes a quienes se les administró dosis bajas de ciclosporina (2.5 mg/kg) y además restricción calórica en su dieta, lo que condujo a una reducción del peso. En los individuos con ciclosporina más restricción calórica, 66.7% presentó la respuesta de PASI 75 y solo 29% de los pacientes tratados exclusivamente con ciclosporina presentó el desenlace de interés.<sup>66</sup> Ambos estudios tuvieron un alto riesgo de sesgo (SIGN 1-).

### **Tiempo de acción de la ciclosporina**

En una revisión sistemática de adecuada calidad metodológica se analizó el tiempo de inicio de acción de los diferentes tipos de tratamientos farmacológicos sistémicos para psoriasis. Se incluyeron 49 estudios primarios de los cuales 44 fueron estudios comparados con placebo. La medición basal de PASI de los pacientes incluidos fue de 13% a 32%. Se consideró como variable el tiempo de lavado de las terapias tópicas, con un mínimo de interrupción de 2 semanas y de mínimo 4 semanas para las terapias sistémicas, esteroides de alta potencia o fototerapia.<sup>24</sup>

Se encontró que dentro de las terapias convencionales, la ciclosporina tuvo un tiempo de inicio de acción de 6 semanas, comparado contra MTX, en este último la respuesta se presenta a las 9.9 semanas con dosis habituales. No se encontró evidencia para ácido fumárico y retinoides (SIGN 1-).<sup>24</sup>

El tiempo de inicio de acción fue definido como el promedio de tiempo necesario para que 25% de los pacientes pueda alcanzar una respuesta de PASI 75%.

### **Dosis de mantenimiento**

La terapia intermitente a corto plazo durante 12 a 16 semanas resultó ser el esquema de dosificación más ampliamente recomendado para la psoriasis. En este esquema se administran ciclos cortos de ciclosporina hasta que se presente una mejoría significativa, con lo cual se interrumpe el tratamiento. En el momento en que se presentaron manifestaciones de recaída, la ciclosporina se reinició a la misma dosis que previamente fue efectiva.<sup>18</sup>

Se identificó un ECA multicéntrico (Ho V, 1999-grupo PISCES -moderado riesgo de sesgo-) que incluyó 400 pacientes con psoriasis en placa a quienes se les administró ciclosporina a dosis de 2.5 a 5 mg/kg/día hasta presentar aclaramiento de las lesiones, o por un máximo de 12 semanas. Los pacientes fueron asignados a uno de los dos grupos, en uno se interrumpió de manera súbita la administración de ciclosporina y en el otro grupo la interrupción fue de manera gradual reduciendo la dosis a 1 mg/kg/día cada semana. En caso de recaída, los pacientes recibieron de nuevo otro ciclo de ciclosporina. Posterior a 1 año de seguimiento, 117 pacientes habían recibido tres ciclos de ciclosporina y 26 habían recibido cuatro ciclos. Posterior al primer ciclo de tratamiento, el detener de manera abrupta el tratamiento, comparado contra interrumpirlo de manera gradual, resultó en un menor tiempo para presentar recaída (media de 109 contra 113;  $p = 0.003$ ).<sup>67</sup>

Según las curvas de Kaplan Meier, la probabilidad de lograr una disminución  $\geq$  PASI 75 después de 12 semanas de tratamiento fue de 83% después del primer ciclo de ciclosporina, de 76% posterior al segundo ciclo, después del tercer ciclo 73% y de 66% después del cuarto ciclo (SIGN 1-).<sup>67</sup>

En el estudio de continuación del grupo PISCES, 76 pacientes tuvieron un seguimiento de 2 años. El tiempo de remisión no fue significativamente diferente entre el grupo de interrupción abrupta y el de interrupción gradual. La mediana de tiempo en el que se presentó recaída fue de 115.5 días, y se hizo más corto en cuanto más ciclos de tratamiento se hubiesen recibido. Los datos de seguridad observados en este estudio concluyeron que tras el uso de ciclosporina no se presentaron EA de manera significativa y solo 8% interrumpió el tratamiento secundario a la presencia de EA (elevación de la presión arterial y de creatinina).<sup>68</sup>

La administración de ciclosporina a corto plazo puede recomendarse como un tratamiento de rescate o de puente para brotes de enfermedad grave o hasta que se establezca una terapia de mantenimiento adecuada (SIGN 2+).<sup>61</sup>

La ciclosporina se puede utilizar en combinación con el nuevo régimen de mantenimiento mientras el nuevo esquema de tratamiento comienza su efecto (SIGN 2+).<sup>69</sup>

### **Eficacia de la ciclosporina en localizaciones de difícil tratamiento**

La ciclosporina resulta útil en pacientes con psoriasis eritrodérmica o psoriasis pustular mediante el establecimiento de un esquema de reducción de dosis comenzando con 5 mg/kg.<sup>18,43</sup> En un estudio de 33 pacientes con psoriasis eritrodérmica se indicó una dosis inicial de 2 a 4 mg/kg/día y posterior a la remisión se procedió a la reducción a razón de 0.5 mg/kg por 2 meses, posterior a 2 a 4 meses de tratamiento se presentó remisión completa (SIGN 2+) (SIMPSO, 1993-alto riesgo de sesgo;<sup>70</sup> Rosenbach M, 2010<sup>71</sup>).

La revisión sistemática de Maza A et al, de 2011, aborda el cuestionamiento de la eficacia de la ciclosporina en otras formas de presentación de la psoriasis (palmoplantar, pustular, eritrodérmica y psoriasis ungueal). Existe evidencia de que la ciclosporina es efectiva para la psoriasis palmoplantar crónica utilizando dosis bajas (1 a 2.5 mg/kg/día) produciendo una mejoría moderada en 48% a 85% de los pacientes al final del primer mes de tratamiento. Aproximadamente 33% de los pacientes tratados mantienen su mejoría durante 1 año (SIGN 1-).<sup>72</sup>

La ciclosporina es el tratamiento de primera línea para casos graves e inestables de psoriasis eritrodérmica, esto a causa de su rápido inicio de acción (SIGN 2+).<sup>70</sup>

No existe evidencia suficiente para recomendar la ciclosporina en pacientes con psoriasis pustular generalizada y psoriasis en gota. Hay poca evidencia de la eficacia de la ciclosporina en psoriasis ungueal.

### **Eventos adversos**

En estudios de hasta 16 semanas de duración, alrededor de 4% a 5% de los pacientes desarrollan EA (SIGN 2-).<sup>57,73</sup> Los datos de un metaanálisis que incluyó tres estudios que involucraron a 579 pacientes con psoriasis en placa moderada a grave a los que se les administró una dosis de 1.25 a 5 mg/kg/día, se manifestó hipertensión arterial en 5% a 14% de los pacientes, disfunción renal en < 8% y molestias gastrointestinales en 3% a 8% de los pacientes (SIGN 1-).<sup>73</sup>

En un estudio con un seguimiento mayor de 30 meses se administró un rango de dosis similar (1.25 a 6 mg/kg), 11% de los pacientes suspendió el tratamiento por la presencia de EA; de estos, 8% a 26% presentó hipertensión arterial, alteración de la función renal en 1% a 43% y problemas gastrointestinales en 1% a 22% de los pacientes (SIGN 2+).<sup>74</sup>

Otro trastorno agregado fue la dislipidemia; la hipertrigliceridemia es la más frecuente, dado que se presentó en 15% a 53% de los pacientes, seguida de hipercolesterolemia que se observó en 12% a 25% de ellos (SIGN 2++).<sup>75,76,74,77</sup>

No se encontró diferencia estadísticamente significativa para procesos infecciosos recurrentes entre ciclosporina y MTX ni en infecciones graves que requieran antibióticos o que presentaran infecciones que pusieran en riesgo la vida cuando se comparó contra tratamientos biológicos o MTX (SIGN 2+).<sup>78</sup>

### **Malignidad**

En una cohorte prospectiva que incluyó 2 444 pacientes, 229 recibieron ciclosporina y tuvieron un seguimiento de 1 año; no se encontraron diferencias significativas en la tasa de neoplasias malignas para ciclosporina, MTX o productos biológicos (SIGN 2+).<sup>79</sup>

En un estudio de cohorte que incluyó 1 252 pacientes con psoriasis grave que recibieron dosis bajas de ciclosporina (2.7 a 3.1 mg/kg/día) se documentó un incremento de 6 veces más riesgo de padecer carcinoma escamoso, entre pacientes que recibieron ciclosporina por más de 2 años y que fueron expuestos a PUVA (SIGN 2-).<sup>80</sup>

La mayor parte de los tratamientos sistémicos convencionales son teratógenos y se encuentran contraindicados en las mujeres que están planificando un embarazo o que se encuentran embarazadas. El uso de ciclosporina se debe considerar solo en casos de mujeres embarazadas con psoriasis grave (SIGN 1+).<sup>48,81</sup>

En general, los datos de seguridad provenien de estudios a corto plazo y son estudios observacionales con poca aplicabilidad en nuestro entorno.

### **Eficacia frente a otros tratamientos sistémicos convencionales y biológicos**

#### **Ciclosporina vs. metotrexato**

En cuanto a otras comparaciones diferentes a placebo, con otro tipo de tratamientos sistémicos, el resultado cuantitativo proveniente de comparaciones directas de los resultados de dos estudios que comparaban la ciclosporina contra MTX (Flystróm I, 2008-moderado riesgo de sesgo;<sup>39</sup> Heydendael V, 2003 -moderado riesgo de sesgo<sup>27</sup>), incluyeron a 172 pacientes con un riesgo para PASI 90 de *RR* 1.19 (0.47 a 2.98), mostrando una heterogeneidad moderada entre ambos estudios ( $\tau^2$ : 57.8%), por lo cual no hay una diferencia significativa a favor de alguna de las dos opciones terapéuticas (SIGN 1-). Para PASI 75 tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa entre ciclosporina y MTX (*RR* 1.37, IC 95%: 0.84 a 2.23,  $\tau^2$ : 48.52%). En cuanto a los EA tampoco se presentó una diferencia entre ambas terapias (*RR* 1.1, IC 95%: 0.9 a 1.34,  $\tau^2$ : 7.31%) (SIGN 1+).<sup>15</sup>

#### **Comparaciones indirectas con otras terapias sistémicas biológicas**

En los resultados del metaanálisis en red se realizaron comparaciones indirectas entre la ciclosporina y otros tratamientos sistémicos. La ciclosporina fue inferior a ixekizumab, secukinumab, brodalumab, guselkumab, ustekinumab, adalimumab y etanercept en términos de PASI 90 y PASI 75 (SIGN 1-). En cuanto a los EA graves, la ciclosporina fue el segundo mejor fármaco en cuanto a perfil de seguridad (*RR* 0.23, IC 95%: 0.01 a 5.10; SUCRA 78.2) después de MTX cuando el comparador común fue placebo (SIGN 1-).<sup>15</sup>

#### **¿Qué dicen otras guías de práctica clínica?**

En la mayor parte de las guías la ciclosporina está indicada para el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave por lapsos cortos de inducción o para brotes de la enfermedad.<sup>53,43,48,51,52</sup> La ciclosporina se recomienda con diferentes lapsos de duración; en la guía de la AAD<sup>48</sup> se recomienda un periodo máximo de 1 año, de 12 semanas en las guías canadienses,<sup>51,52</sup> 1 año en la guía del NICE de 2017<sup>53</sup> y 2 años como máximo para las guías

europeas en casos seleccionados.<sup>43,54</sup> De manera general, las dosis de entre 2.5 mg y 5 mg por kilogramo de peso por día, pueden ser divididas en dos dosis por día.<sup>53,43,48,51,52</sup>



### **Recomendaciones para ciclosporina**

- *La ciclosporina está indicada para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave por lapsos cortos de inducción o para brotes de la enfermedad (SIGN B)*
- *No se recomienda el uso de ciclosporina en psoriasis por más de 1 año (SIGN B)*
- *La dosis inicial recomendada de ciclosporina es de 2.5 a 3 mg/kg/día en dos dosis divididas y en el caso de que no se presente una respuesta favorable aumentar la dosis en 0.5 a 1 mg cada 2 a 4 semanas hasta un máximo de 5 mg/kg/día, siempre vigilando los efectos adversos, por 10 a 16 semanas y evaluar la respuesta; en caso de control, iniciar el ajuste de dosis con el descenso de 0.5 mg/kg/día cada 2 semanas, hasta llegar a la mínima dosis efectiva (SIGN A)*
- *Se recomienda suspender la ciclosporina en caso de que el paciente no tenga respuesta adecuada con la dosis máxima a las 6 semanas o si hay efectos adversos como elevación de creatinina, urea, BUN, dislipidemia, trastornos gastrointestinales, hipertensión arterial, etc., que persisten a pesar del descenso de la dosis (SIGN A)*
- *No se recomienda el uso de ciclosporina en pacientes tratados con PUVAterapia, terapia UVB o radioterapia, malignidad, función renal anormal, hipertensión en mal control, diabetes mal controlada, hipersensibilidad a la ciclosporina, con procesos infecciosos activos y no se deberán aplicar vacunas de microorganismos vivos (SIGN A)*
- *Se recomienda el uso de ciclosporina con una dosis inicial de 5 mg/kg/día, sobre todo en el caso de la psoriasis eritrodérmica, estableciendo un esquema de reducción y vigilando los efectos adversos (SIGN B)*

## INFORMACIÓN ASOCIADA A CICLOSPORINA

### DOSIS CICLOSPORINA

Los pacientes que han logrado una respuesta clínica a la ciclosporina pueden tener algún beneficio al usar ciclosporina en 2 días consecutivos por semana (5 mg/kg/d) en comparación con placebo durante 24 semanas

La pérdida de peso puede mejorar la respuesta de la ciclosporina en pacientes obesos cuyo índice de masa corporal es de  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , pero  $< 45 \text{ kg/m}^2$

La dosis diaria única de ciclosporina puede producir una respuesta de tratamiento similar a la dosis dos veces al día cuando se utiliza formulación de microemulsión

### DOSIS

2.5-5.0 mg/kg/d en dos dosis divididas por día

Ajustes de dosis hacia abajo (en 0.25-1.0 mg/kg) cuando se logra la eliminación de la psoriasis o cuando se observa hipertensión o disminución de la función renal

Duración de la dosificación: utilizado de manera óptima como terapia intervencionista; puede repetirse a intervalos después de un periodo de descanso

### CONTRAINDICACIONES

- Tratamiento previo de PUVA (especialmente 200 tratamientos) o radioterapia
- Función renal anormal
- Hipertensión no controlada
- Malignidad
- Hipersensibilidad a la ciclosporina
- Se deben evitar las vacunas vivas
- Precaución con infecciones importantes y diabetes mal controlada

### MONITOREO BASAL

**Historia y examen físico, presión arterial**

**BUN y creatinina**

**Ánalisis de orina**

**Considerar la prueba de tuberculosis latente**

**Biometría hemática, perfil metabólico completo**

**Prueba de embarazo si está indicado**

BORRADOR

### MONITOREO CONTINUO

Presión arterial en la mañana, BUN, creatinina cada 2 semanas durante los primeros 3 meses y luego monitoreo mensual si no se identifican anormalidades persistentes

Biometría hemática, perfil metabólico completo

Prueba de embarazo si está indicado

### TOXICIDAD

**Insuficiencia renal**

- Aguda
- Crónica (aumento de la fibrosis glomerular con aumento de la duración del tratamiento o con dosis más altas)

Hiperplasia gingival

Empeoramiento del acné

Náuseas, vómitos y diarrea

Mialgias, letargo

Síntomas seudogripales

Hipertrigliceridemia

Hiperpotasemia

Hiperbilirrubinemia

Mayor riesgo de infecciones

Puede aumentar el riesgo de cáncer

**Hipertensión**

**Tumores malignos**

- Cutáneo y linfoproliferativa

**Cefalea, temblor y parestesia**

**Hipertricosis**

### INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

**Inductor e inhibidores del citocromo P450 3A4**

**Hierba de San Juan (disminuye la concentración de ciclosporina)**

**La ciclosporina puede reducir el aclaramiento de digoxina, colchicina, prednisolona y estatinas**

**Diuréticos ahorradores de potasio (pueden causar hiperpotasemia)**

**Diuréticos tiazídicos (aumento de la nefrotoxicidad)**

**Vacunas muertas y recombinantes**

**Jugo de toronja**

**Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos**

### EMBARAZO

**Menor peso al nacer y menor duración del embarazo. Parece no ser teratogénico en pacientes que recibieron trasplante**

**La ciclosporina contiene etanol y se ha encontrado en la leche materna humana; por lo tanto, el etanol puede ser absorbido oralmente por el lactante**

**Se debe tomar una decisión sobre si se debe suspender la lactancia o la ciclosporina en función del beneficio de la paciente**

**Sobre la base de estudios en animales, no hay efecto sobre la fertilidad**

## Acitretina

Acitretina		
<b>Mecanismo de acción</b>	Inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4), actúa dentro de la célula modulando una red de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. PDE4 es una fosfodiesterasa (PDE) específica del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y la PDE dominante en las células inflamatorias. La inhibición de PDE4 eleva los niveles intracelulares de AMPc, que a su vez regula disminuyendo la respuesta inflamatoria mediante modulación de la expresión de TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 y otras citocinas inflamatorias. El AMP cíclico modula también los niveles de citocinas antiinflamatorias como IL-10	
<b>Indicaciones</b>	indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido o tienen contraindicado o no toleran otro tratamiento sistémico, incluyendo ciclosporina y metotrexato	
<b>Esquema y vía de administración</b>	La dosis recomendada de apremilast es de 30 mg por vía oral dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente (por la mañana y por la noche), sin restricciones de alimentos. Es necesario un programa inicial de escalado de dosis. Despues del escalado inicial de la dosis, no es necesario un reescalado	
<b>Efectos adversos frecuentes</b>	Trastornos gastrointestinales que incluyen diarrea (15.7%) y náuseas (13.9%). Las otras reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia incluyen infecciones del tracto respiratorio superior (8.4%), cefalea (7.9%) y cefalea tensional (7.2%) y son, en su mayoría, de intensidad leve a moderada	
<b>Contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos Embarazo	

La acitretina es un retinóide que, a diferencia del resto de los medicamentos sistémicos convencionales, no tiene efectos inmunosupresores, su mecanismo de acción se encuentra dirigido a mejorar el gradiente de diferenciación y maduración de las células de la piel.

Actualmente está indicado para pacientes con psoriasis en placa y puede ser útil para psoriasis pustular y eritrodérmica.

### ¿Cuál es la certeza de la evidencia de la eficacia y seguridad de la acitretina en el tratamiento de la psoriasis?

La gran mayoría de la evidencia acerca de la eficacia y seguridad de la acitretina es de baja a muy baja confianza, existen pocos estudios que comparan la acitretina contra placebo u otros tratamientos sistémicos, ya sea cara a cara o en combinación con otras terapias. Los estudios que analizan la eficacia de la acitretina tienen un moderado a alto riesgo de sesgo. Se requiere de mayor número de publicaciones con adecuada calidad metodológica. Es importante mencionar que los estudios que evaluaron la acitretina en el tratamiento de la psoriasis fueron realizados previo a la validación de la evaluación clínica de PASI.

No localizamos estudios de adecuada confianza metodológica que involucraran la eficacia de la acitretina como monoterapia, ya sea proveniente de estudios primarios o de estudios secundarios. Solo se localizaron estudios de baja confianza metodológica con un escaso

número de muestra y alto riesgo de sesgo, los cuales no aportaban datos significativos cuando fue comparado con placebo.<sup>82,83,84,85,86</sup>

En el metaanálisis en red de Sbidian E et al, de 2020, para la respuesta de PASI 90 la acitretina se encuentra en el lugar 19 (de 19 intervenciones farmacológicas) como mejor agente para lograr el desenlace de interés, justo un lugar antes que el placebo. Para generar la respuesta de PASI 75 se encuentra en el lugar 15 de 19 alternativas posibles, entre ellas otros tratamientos sistémicos convencionales y tratamientos biológicos. Tanto en las comparaciones directas como en las indirectas se muestran resultados poco significativos y con amplios intervalos de confianza en las estimaciones puntuales por desenlace específico.<sup>15</sup>

En general, la acitretina es uno de los tratamientos sistémicos menos eficaces entre el resto de los tratamientos sistémicos para el tratamiento de la psoriasis en placa moderada a grave.<sup>87,88,89,15</sup>

En los ECA que involucran a acitretina para el tratamiento de psoriasis, el tipo de pacientes fue muy heterogéneo en las diferentes variantes clínicas de la psoriasis, incluyendo la psoriasis eritrodérmica y la pustular generalizada.

### **Dosis de acitretina**

A altas dosis de acitretina (50 a 75 mg/día) resultan más eficaces que las dosis bajas (10 a 25 mg/día) y las dosis bajas no fueron significativamente más eficaces que el placebo.<sup>82,84,90</sup> Las extensiones de los estudios que mostraban resultados a largo plazo muestran que se genera una mayor eficacia conforme aumenta el tiempo de tratamiento, una reducción del área afectada y una mayor cantidad de pacientes con aclaramiento de las lesiones; estos resultados fueron visibles entre las semanas 20 a 52.<sup>85,91</sup> La respuesta óptima de la acitretina se observa a partir de la semana 12 de tratamiento, 70% de los pacientes mostró mejoría significativa en el transcurso de 1 año (SIGN 1+).

La mejoría hacia PASI 75 se observó a las 12 semanas de tratamiento, pero solo del 2% al 10% tuvo un aclaramiento completo (SIGN 1-).<sup>92</sup>

En el estudio de Gollnick H et al, de 1998,<sup>90</sup> 112 pacientes fueron asignados a acitretina. El 23% presentó el desenlace de PASI 75, mientras que en el estudio de Mefferts H et al, de 1989, se obtuvo una respuesta de PASI 90 en 10% de los pacientes incluidos (SIGN 1-).<sup>93</sup>

En un ECA se demostró que 52% de los pacientes presentó el desenlace de PASI 75 y 85% mostró una respuesta de PASI 50 después de 12 semanas de tratamiento con una dosis promedio de 40 mg por día (SIGN 1-).<sup>92</sup> En un estudio de etiqueta abierta, 17 pacientes fueron asignados a 50 mg diariamente para después reducir la dosis a un promedio de 40 mg por día. El 46% de los pacientes presentó una respuesta de PASI 75 y 76%, de PASI 50

(SIGN 1+). Este estudio tuvo un diseño más robusto (intención de tratar) y en cuanto al seguimiento tuvo una duración de 267 días.<sup>91</sup>

### **Eficacia de la acitretina en zonas de difícil tratamiento**

En un estudio abierto que incluyó 396 pacientes con psoriasis ungueal, recibieron acitretina a dosis de 0.2 a 0.3 mg/kg/día durante 6 meses, el promedio de aclaramiento o casi aclaramiento según el índice de severidad de la psoriasis ungueal (*Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) fue de 41% y 20% de respectivamente. Tal estudio tuvo alto riesgo de sesgo(SIGN 1-).<sup>94</sup>

Estudios con alto riesgo de sesgo que involucran estudios retrospectivos, mostraron que la acitretina es efectiva para la psoriasis eritrodérmica (SIGN 3)<sup>95</sup> y para la psoriasis pustular (SIGN 2+).<sup>96</sup> En estudios con mejor diseño metodológico y menor riesgo de sesgo se demuestra que la acitretina a dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día produce una respuesta rápida con aclaramiento de las lesiones en el transcurso de 10 días en la psoriasis pustular (SIGN 1-).<sup>97</sup> La recaída secundaria a la interrupción de los medicamentos es rara; sin embargo, cuando se presenta y se reinicia el tratamiento, se documentó la misma eficacia. Los datos de la evidencia sugieren que la acitretina puede ser el tratamiento de primera línea en la psoriasis pustular, ya que se muestra una respuesta adecuada en 84% de pacientes a quienes se les administró acitretina (SIGN 1-).<sup>83,97</sup>

### **Eficacia frente a otros tratamientos sistémicos convencionales y biológicos**

#### **Acitretina vs. etanercept**

En las comparaciones directas con otros tratamientos de otro grupo farmacológico se localizaron dos ECA que comparaban la acitretina contra etanercept (Gisondi P, 2008<sup>98</sup> -alto riesgo de sesgo-; Caproni M, 2009<sup>87</sup> -alto riesgo de sesgo). Para PASI 90 fueron incluidos 102 pacientes con un riesgo para el desenlace de interés de *RR* 4.56 (IC 95%: 0.81 a 25.79, *I<sup>2</sup>*: 0%), es decir, no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos, ni se detectó heterogeneidad entre los estudios (*I<sup>2</sup>*: 0%) (SIGN 1-). Para el desenlace de PASI 75 y EA graves se incluyeron tres estudios uno de los cuales tuvo alto riesgo de sesgo , los cuales involucraban 142 pacientes.<sup>87,98,99</sup> Se estimó un riesgo para el desenlace de PASI 75 de *RR* 1.98 (IC 95%; 1.26 a 3.12, *I<sup>2</sup>*: 0%) resultado a favor de etanercept (SIGN 1-). En cuanto al riesgo de presentar EA, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos, con *RR* 0.3 (IC 95%: 0.01 a 7.02, *I<sup>2</sup>*: no aplicable) (SIGN 1-).<sup>15</sup>

#### **Seguridad de la acitretina**

Los datos de seguridad más relevantes provienen de análisis retrospectivos de los estudios pivotales, llegando a la conclusión de que los EA son de 2 a 3 veces más frecuentes con dosis de 50 mg por día en comparación con dosis de 25 mg. Las alteraciones de las enzimas

hepáticas y del perfil de lípidos fueron más discretas con dosis bajas y al parecer sin ser clínicamente significativas. La dosis tóxica es muy cercana a la dosis terapéutica.<sup>100</sup>

El efecto adverso asociado con mayor frecuencia al uso de acitretina fue la afectación a piel y membranas mucocutáneas.

### **Persistencia del efecto**

La persistencia del efecto de la acitretina a 1 año de tratamiento fue de 42.3% (IC 95%: 39.6 a 47.6%), no hay datos de la eficacia más allá de 1 año.<sup>44</sup>

### **Combinaciones de acitretina con otros tratamientos sistémicos**

La asociación de acitretina con otros agentes inmunosupresores en el tratamiento de la psoriasis proviene de estudios con alto riesgo de sesgo. La acitretina resulta ser el único agente que puede ser usado en combinación con otro fármaco sistémico inmunosupresor. La combinación de acitretina con MTX ha resultado eficaz para el tratamiento de la psoriasis pustular (SIGN 2+).<sup>101</sup> También existe información (aunque con alto riesgo de sesgo) del uso combinado de acitretina con terapias biológicas (SIGN 2+).<sup>102</sup> Estas combinaciones han resultado eficaces y seguras.

### **¿Qué dicen las guías de práctica clínica?**

Las recomendaciones para el uso de acitretina como monoterapia para psoriasis son débiles. La AAD recomienda 25 mg o menos de acitretina por día.<sup>48</sup> Esta recomendación fue realizada también por las guías canadienses.<sup>52,103</sup> La dosis recomendada por la guía del NICE de 2017 es de 25 a 50 mg con monitoreo de las enzimas hepáticas, cifras de colesterol y triglicéridos, evaluándolas cada 2 a 4 semanas durante los primeros 2 meses y posteriormente cada 3 meses.<sup>53</sup> Las guías europeas no recomiendan la acitretina como monoterapia y debe ser considerada como terapia de segunda o tercera línea.<sup>43,54</sup>



---

### **Recomendaciones para acitretina**

---

---

- **Se puede recomendar acitretina como monoterapia para la psoriasis en placas; sin embargo, no se comercializa en México (SIGN B)**
  - **La acitretina se puede recomendar para el tratamiento de la psoriasis eritrodérmica, pustulosa y palmoplantar (SIGN B)**
  - **Se puede recomendar acitretina como terapia combinada con PUVA para la psoriasis. La acitretina se puede combinar con BB-UVB para la psoriasis en placas (SIGN B)**
- 

BORRADOR

## Apremilast

Apremilast		
<b>Mecanismo de acción</b>	Apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (IPDE4) y en consecuencia se incrementan los niveles intracelulares de AMP cíclico Mediante la acción de la proteína quinasa A (PKA) se regula positivamente el factor de transcripción CREB, con el subsecuente aumento en la concentración de mediadores anti-inflamatorios como IL-10, y se regula negativamente, la actividad del factor nuclear κβ que se refleja en la disminución de mediadores inflamatorios como TNFα, IL-17, IFNγ No es inmunosupresor	
<b>Indicaciones</b>	Psoriasis moderada-grave, aunque publicaciones recientes sugieren que los casos con psoriasis moderada son los que podrían beneficiarse más con este tratamiento Psoriasis en piel cabelluda	
<b>Esquema y vía de administración</b>	Es el medicamento de administración por vía oral que más recientemente se ha aprobado por la FDA (2014) para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave y la artritis psoriásica La dosis es de 30 mg dos veces al día (bid), para minimizar el riesgo de efectos adversos gastrointestinales se recomienda iniciar <ul style="list-style-type: none"><li>• Día 1 - 10 mg a.m. - 0 mg p.m.</li><li>• Día 2 - 10 mg a.m. - 10 mg p.m.</li><li>• Día 3 - 10 mg a.m. - 20 mg p.m.</li><li>• Día 4 - 20 mg a.m. - 20 mg p.m.</li><li>• Día 5 - 20 mg a.m. - 30 mg p.m.</li><li>• Día 6 - 30 mg a.m. - 30 mg p.m.</li></ul>	
<b>Efectos adversos frecuentes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diarrea</li><li>• Náusea</li><li>• Infecciones de vía respiratoria superior</li><li>• Cefalea</li></ul>	
<b>Contraindicaciones</b>	Relativa: insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min) se debe disminuir la dosis a 30 mg cada 24 horas	
<b>Manejo perioperatorio</b>	Sin consideraciones especiales, pero en pacientes de 65 años y más, se recomienda vigilar estrechamente el estado de hidratación Recordar que los anestésicos u otros medicamentos inductores de citocromo P450 podrían disminuir el efecto de apremilast	

El apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, el cual es un modulador de la respuesta inflamatoria en la fisiopatología de la psoriasis.<sup>104</sup>

### ¿Cuál es la certeza de la evidencia de la eficacia y seguridad del apremilast en el tratamiento de la psoriasis?

La evidencia del apremilast proviene de ECA en pacientes con psoriasis en placa de moderada a severa. Tales ensayos fueron de buena calidad metodológica y las características basales de las poblaciones incluidas en estos estudios fueron muy similares, por lo que la evidencia es confiable y resulta en una validación externa adecuada.

La evidencia clave de la eficacia del apremilast proviene de dos estudios pivotales con bajo riesgo de sesgo: ESTEEM 1 y ESTEEM 2.<sup>105,106</sup>

#### Apremilast vs. placebo

El estudio ESTEEM 1 fue un ECA doble ciego, controlado por placebo, que aleatorizó a 844 pacientes con un promedio de edad de 46 años, de los cuales 379 fueron del sexo masculino. La intervención consistió en asignar a 562 pacientes a apremilast 30 mg vía oral

dos veces al día durante 16 semanas, mientras que a placebo se asignaron 282 pacientes. El desenlace de interés primario fue PASI 75 evaluado a la semana 16. El estudio en general tuvo bajo riesgo de sesgo.<sup>105</sup>

El estudio ESTEEM 2, de diseño idéntico a ESTEEM 1, aleatorizó a 413 pacientes con una edad promedio de 45 años, de los cuales 276 fueron hombres; evaluó la eficacia y seguridad del apremilast con una duración de 52 semanas.<sup>106</sup>

En el análisis cuantitativo de los estudios el apremilast comparado contra placebo, en términos de PASI 90 fueron incluidos cinco ECA: Ohtsuki M, 2017-bajo riesgo de sesgo;<sup>107</sup> Papp K, 2012-bajo riesgo de sesgo;<sup>108</sup> ESTEEM 1-bajo riesgo de sesgo;<sup>105</sup> ESTEEM 2-bajo riesgo de sesgo;<sup>106</sup> LIBERATE-bajo riesgo de sesgo<sup>109</sup>, con 2 029 pacientes se estimó un riesgo para PASI 90 de *RR* 6.94 (IC 95%: 3.37 a 14.3), resultado a favor de apremilast, sin heterogeneidad entre los estudios ( $I^2$ : 0%) (SIGN 1++). Para PASI 75 se incluyeron seis ECA: Ohtsuki M, 2017;<sup>107</sup> Papp K, 2012;<sup>108</sup> Papp K, 2013 -moderado riesgo de sesgo-;<sup>110</sup> Papp K, 2015-ESTEEM 1;<sup>105</sup> Paul 2015-ESTEEM 2;<sup>106</sup> Reich 2017-LIBERATE;<sup>106</sup> en total involucró 2 290 pacientes, con riesgo para el desenlace de *RR* 3.86 (IC 95%: 2.59 a 5.74), resultado a favor de apremilast, se detecta heterogeneidad moderada entre los estudios ( $I^2$ : 50.29%) (SIGN 1+). En cuanto a la estimación del riesgo para EA graves se incluyeron seis estudios: Ohtsuki M, 2017;<sup>107</sup> Papp K, 2012;<sup>108</sup> Papp K, 2013-moderado riesgo de sesgo;<sup>110</sup> Papp K, 2015-ESTEEM 1;<sup>105</sup> Paul 2015-ESTEEM;<sup>106</sup> Reich 2017-LIBERATE.<sup>106</sup> Se incluyeron 2 290 pacientes, con riesgo para el desenlace de *RR* 0.86 (IC 95%: 0.44 a 1.68), resultado que no demuestra diferencia estadísticamente significativa entre ambas terapias, y detecta heterogeneidad baja entre los estudios ( $I^2$ : 11.3%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

La información acumulada a través de 3 años no muestra un incremento en la aparición de EA incluyendo el riesgo de infecciones cuando se utiliza a largo plazo.<sup>111</sup>

### **Eficacia del apremilast en zonas de difícil tratamiento**

El apremilast demostró ser eficaz para reducir el prurito, disminuir la enfermedad ungueal y la psoriasis de piel cabelluda a partir de la semana 16 de tratamiento (SIGN 1++).<sup>15,105,106</sup>

### **Eficacia frente a otros tratamientos sistémicos convencionales y biológicos**

#### **Apremilast vs. etanercept**

En la comparación de apremilast contra etanercept se incluyó un ECA,<sup>109</sup> para estimar el riesgo de PASI 90, PASI 75 y EA graves, el cual involucró a 166 pacientes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para PASI 90 (*RR* 1.42, IC 95%: 0.72 a 2.78) ni para PASI 75 (*RR* 1.21, IC 95%: 0.86 a 1.71,) (SIGN 1++). En cuanto al riesgo de EA graves se obtuvo un riesgo para el desenlace de *RR* 0.33 (IC 95%: 0.04 a 3.14), resultado que no representa una diferencia significativa entre ambos tratamientos (SIGN 1++).<sup>15</sup>

No existe evidencia de otras comparaciones directas con apremilast.

#### **Comparaciones indirectas con otros tratamientos sistémicos convencionales y sistémicos biológicos**

No se dispone de estudios con adecuada confianza en la evidencia que comparan directamente el apremilast con otros tratamientos sistémicos (convencionales y biológicos), por tanto, para tener una aproximación de la eficacia relativa del apremilast contra el resto

de los tratamientos disponibles se analizaron los datos de una revisión sistemática de adecuada calidad, en la cual se compararon 19 intervenciones; en las estimaciones indirectas el apremilast presentó un *RR* 7.30 (IC 95%: 4.26 a 12.56) para PASI 90, ocupó el lugar número 13 en el ranking de tratamientos para generar tal desenlace (SIGN 1-). En cuanto a los efectos adversos tuvo un *RR* 0.84 (IC 95%: 0.47 a 1.51) y se ubicó en el ranking 7 después de MTX, ciclosporina, certolizumab, infliximab, alafacépt y los ésteres del ácido fumárico (SIGN 1-).<sup>15</sup>

No existe diferencia significativa entre apremilast y ciclosporina o MTX en términos de PASI 90 (SIGN 1-).<sup>15</sup>

### **Efectos adversos**

Los EA observados con mayor frecuencia fueron los gastrointestinales, sin presentar afectaciones relacionadas a un efecto inmunosupresor excesivo. Fueron pocos los pacientes que interrumpieron el tratamiento secundario a la presencia de EA (SIGN 1+).<sup>15</sup>

### **¿Qué dicen otras guías?**

El apremilast está recomendado en la guía de la ADD, la guía del NICE 2017 para tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa, al igual que en las guías europeas.<sup>48,53,54</sup> Sin embargo, en todas se recomienda como tratamiento de segunda o tercera línea, o como parte de una terapia dual, ya sea con un agente convencional o biológico.



### **Recomendaciones para apremilast**

*Apremilast se recomienda para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave en adultos, ya sea como monoterapia o en combinación con otro tratamiento tópico o sistémico (SIGN A).*

## TRATAMIENTO SISTÉMICO BIOLÓGICO

Hasta el momento conocemos los datos de eficacia y seguridad de los tratamientos sistémicos convencionales. En la primera sección de la presente guía se describió a detalle la eficacia y seguridad de este grupo farmacológico, donde el MTX es el medicamento estándar cuando se toma la decisión de iniciar tratamiento sistémico para la psoriasis. La ciclosporina posee la capacidad de desencadenar una acción rápida; la acitretina y apremilast tienen características farmacológicas únicas que, puestas a prueba en los ECA, caracterizan a ambos fármacos como eficaces en el tratamiento de la psoriasis bajo ciertas condiciones. Sin embargo, existe la probabilidad de que estos fármacos de primera línea no presenten los efectos deseados, ya sea por respuesta inadecuada, pérdida de la eficacia o por los efectos adversos y, en algunos casos, porque este grupo farmacológico puede estar contraindicado en algunos pacientes.

Los tratamientos sistémicos biológicos forman parte del arsenal terapéutico en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave, y en el escenario dermatológico han resultado ser fármacos indispensables, dado que actúan en puntos clave dentro de la inmunofisiopatología de la enfermedad, lo que aunado a sus perfiles de seguridad aceptables ofrecen una opción con una superioridad significativa en eficacia en comparación con los tratamientos sistémicos convencionales.

Los tratamientos biológicos se clasifican en cuatro grandes grupos:

1. Biológicos antifactor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ): adalimumab, certolizumab pegol, etanercept e infliximab
2. Biológicos anti-IL-12/23: ustekinumab
3. Biológicos anti-IL-17: brodalumab, ixekizumab y secukinumab
4. Biológicos anti-IL-23: guselkumab, tildrakizumab y risankizumab

La vía de administración de estos grupos terapéuticos es subcutánea o intravenosa. Por tanto, en algunos casos la aplicación del tratamiento tendría que realizarse en una unidad hospitalaria (infliximab), lo que quizás sea una barrera de uso en la perspectiva del paciente. Estos medicamentos suelen ser eficaces como monoterapia o en combinación con terapias tópicas u otros tratamientos sistémicos.

Al igual que ocurre con los tratamientos sistémicos convencionales, la prescripción de estos medicamentos debe realizarse de manera individualizada, sobre todo teniendo en cuenta el estado de inmunocompromiso y la ocurrencia de infecciones activas que pudieran estar presentes en los potenciales candidatos a recibir estas opciones de tratamiento.

## **Pregunta 2. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los medicamentos sistémicos biológicos anti-FNT $\alpha$ en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave en adultos?**

(Recomendaciones clínicas - Perspectiva individual – Opciones múltiples)

### **Detalles de la pregunta**

**Pacientes:** hombres y mujeres mayores de 18 años de edad con psoriasis moderada a grave (todas las variantes).

### **Opciones de tratamiento (intervenciones)**

- Adalimumab
- Certolizumab pegol
- Etanercept
- Infliximab

**Intervención de referencia:** tratamientos sistémicos convencionales.

**Comparadores directos:** adalimumab: placebo, MTX, guselkumab, risankizumab. Certolizumab pegol: placebo, etanercept. Etanercept: placebo, infliximab, ustekinumab, secukinumab, apremilast, certolizumab, tildrakizumab, acitretina. Infliximab: placebo, MTX, etanercept.

### **Desenlaces de interés**

- Eficacia y seguridad: PASI 75, PASI 90, tiempo de respuesta, efectos adversos graves

**Entorno: ambulatorio** (comunitario).

**Perspectiva:** médico especialista en dermatología.

**Puntos que no se incluyen:** manejo de artritis psoriásica.

### **Antecedentes**

Los tratamientos anti-FNT $\alpha$  representan la oportunidad de un tratamiento a largo plazo, tienen la capacidad de producir una respuesta rápida con una eficacia sostenida y buen perfil de seguridad. Los tratamientos anti-FNT $\alpha$  pueden administrarse de manera continua, sin presentar los inconvenientes de los tratamientos convencionales.

A pesar de todo lo anterior, algunos pacientes con psoriasis pueden presentar una falla primaria al tratamiento al no mostrar mejoría clínica cuando se inicia el fármaco por primera vez y en algunos casos se puede presentar una pérdida paulatina del efecto inicial, a lo cual se conoce como falla secundaria.<sup>112</sup> Aunado a esto, es ineludible considerar el hecho de que la efectividad a largo plazo está asociada a un alto costo económico y que los efectos adversos, en ocasiones, pueden ser potencialmente peligrosos para la vida.

Por todo lo anterior, es importante tener un respaldo de conocimientos y experiencia que funcionen de manera perfectamente articulada para seleccionar adecuadamente el tratamiento. Por tal motivo presentamos la evidencia más actualizada y con mayor rigor

metodológico acerca de la eficacia y seguridad de los diversos fármacos que integran este grupo terapéutico.

### **¿Cuándo iniciar un tratamiento sistémico anti-FNT $\alpha$ en los pacientes con psoriasis moderada a severa?**

- Cuando la enfermedad sea clasificada como moderada a grave con base en la clasificación de la superficie corporal afectada ( $\geq 10$ ) o clasificada mediante el índice de severidad del área psoriásica (PASI  $\geq 10$ ) o por el índice de calidad de vida dermatológica (DLQI  $\geq 10$ ).
- Cuando la psoriasis no ha respondido a las terapias sistémicas convencionales incluidas la ciclosporina y MTX. O cuando el paciente es intolerante o están contraindicados dichas terapias.
- Para el caso de infliximab, cuando la enfermedad es muy grave (evaluación de PASI  $\geq 20$ ).
- Cuando la enfermedad tiene un impacto significativo en la esfera psicológica o social que derive en problemas de ansiedad o depresión.
- Cuando la psoriasis se localice y se asocie a una discapacidad o insuficiencia funcional, o que la localización de la enfermedad se asocie con altos niveles de angustia para tener un adecuado desenvolvimiento social.

### **Terapia sistémica biológica antiFNT $\alpha$ , ¿cómo elegimos el medicamento correcto?**

Es indispensable asegurar que el paciente se involucre en profundidad en la toma de decisiones al momento de elegir una estrategia terapéutica, exponiendo los riesgos y beneficios con base en el conocimiento de los datos de eficacia y seguridad de las diversas intervenciones farmacológicas. El médico dermatólogo deberá ser el nexo para establecer una adecuada aplicabilidad de la evidencia científica en el paciente, asegurando un grado de cumplimiento terapéutico satisfactorio, estableciendo un manejo mutiintervencionista que involucre un seguimiento del régimen dietético y establecer en conjunto modificaciones significativas en el estilo de vida de los pacientes, cuyo fin será el de alcanzar objetivos específicos de forma realista y efectiva.

El éxito terapéutico al indicar un tratamiento biológico anti-FNT $\alpha$  se logra a través de conocer todos los aspectos que rodean al paciente con psoriasis y articular de manera adecuada el régimen terapéutico a su dinámica de la vida diaria.

Se deberán establecer criterios claros que promuevan un diálogo asertivo entre médico y paciente, por lo cual el dermatólogo deberá tener una actitud personalizada supeditada al tipo de paciente (preferencias, usos y costumbres). Siempre se deben establecer objetivos terapéuticos realistas y plazos concretos para su cumplimiento y, en su caso, definir en qué momento se debe considerar una falla del tratamiento en el manejo de la psoriasis. Se debe cumplir con evaluaciones clínicas y de laboratorio antes, durante y después del tratamiento con este grupo farmacológico.

### **¿Cuál es la certeza de la evidencia de la eficacia y seguridad del tratamiento sistémico biológico con fármacos anti-FNT $\alpha$ en el tratamiento de la psoriasis?**

La confianza en la evidencia para la eficacia y seguridad en el tratamiento de la psoriasis con fármacos sistémicos biológicos anti-FNT $\alpha$  fue moderada a alta cuando se comparó con placebo. Se requiere mayor densidad de evidencia que compare los anti-FNT $\alpha$  con otras terapias sistémicas convencionales y biológicas para generar juicios más apropiados, sobre todo en lo relacionado con los datos de seguridad a largo plazo.

La mayor parte de la evidencia disponible proviene de ensayos clínicos con un buen diseño metodológico, los cuales tienen un bajo riesgo de sesgo, cuentan con criterios explícitos y uniformes en cuanto a la medición de los desenlaces de interés, así como el tiempo en que se realizan las mediciones, aunque para algunos fármacos el tiempo de seguimiento en los estudios no fue suficiente para los desenlaces relacionados con seguridad.

### **Adalimumab**

<b>Adalimumab</b>	
<b>Mecanismo de acción</b>	Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano del isotipo IgG1 que se une al TNF-alfa (factor de necrosis tumoral alfa) soluble y unido a membranas celulares
<b>Indicaciones</b>	Psoriasis en placas: Pacientes adultos con psoriasis en placas crónica de moderada a intensa que sean candidatos para recibir terapia sistémica o fototerapia, cuando otras terapias sistémicas sean menos apropiadas desde el punto de vista médico Adalimumab tiene numerosas indicaciones, como artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hidradenitis supurativa y uveítis
<b>Esquema y vía de administración</b>	Vía de administración: inyección subcutánea Psoriasis en placas: dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg SC cada 2 semanas, comenzando 1 semana después de la dosis inicial
<b>Efectos adversos frecuentes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infecciones de vías respiratorias superiores, sinusitis</li><li>• Reacciones en el lugar de inyección</li><li>• Dolor de cabeza</li><li>• Erupciones cutáneas</li></ul>
<b>Contraindicaciones</b>	Infecciones graves, infección por tuberculosis activa y latente, infecciones micóticas invasivas, neoplasias malignas, reacciones de hipersensibilidad, infección activa o crónica por VHB, enfermedad desmielinizante, insuficiencia cardiaca
<b>Manejo perioperatorio</b>	Puede ser necesario la interrupción del tratamiento antes de una cirugía o si se produce una infección grave

### **Adalimumab vs. placebo**

La eficacia del adalimumab contra placebo se encuentra descrita en nueve ECA principales para la respuesta de PASI 90, de los cuales derivaron análisis posteriores, como estudios *post hoc*, y estudios a largo plazo de seguridad y eficacia: Asahina A, 2010-moderado riesgo de sesgo;<sup>113</sup> Blauvelt A, 2016- VOYAGE-bajo riesgo de sesgo;<sup>114</sup> Cai L, 2016-bajo riesgo de sesgo;<sup>115</sup> Elewski B, 2016-bajo riesgo de sesgo;<sup>116</sup> Gordon K, 2006-bajo riesgo de sesgo;<sup>117</sup> Gordon K, 2015 - X PLORE-moderado riesgo de sesgo;<sup>118</sup> Menter A, 2008-REVEAL-bajo riesgo de sesgo;<sup>119</sup> Reich K, 2017 VOYAGE 2-bajo riesgo de sesgo;<sup>120</sup> Saurat J, 2008-CHAMPION-bajo riesgo de sesgo.<sup>13</sup> Para PASI 75 se identificaron 10 estudios que comparaban adalimumab contra placebo: Asahina A, 2010;<sup>113</sup> Blauvelt 2016 VOYAGE,<sup>114</sup> Cai L, 2017;<sup>115</sup> Elewski B, 2016;<sup>116</sup> Gordon K, 2006;<sup>117</sup> Gordon K, 2015 X-PLORE;<sup>118</sup> Menter A, 2008 REVEAL;<sup>119</sup> Reich K, 2016 VOYAGE 2;<sup>120</sup> Saurat J, 2008 CHAMPION;<sup>13</sup> NCT0155058 VIP trial-moderado riesgo de sesgo.<sup>121</sup>

La evidencia clave de la eficacia y seguridad de adalimumab proviene de tres ECA: Gordon K, 2006, REVEAL y CHAMPION.<sup>117,119,13</sup>

El estudio de Gordon K et al, de 2006, es un ECA doble ciego multicéntrico, en el cual se aleatorizaron 148 pacientes con un promedio de edad de 44 años, de los cuales 99 fueron del sexo masculino. En este estudio se asignaron 96 pacientes a diferentes esquemas de adalimumab; 40 mg SC cada 2 semanas o 40 mg cada semana hasta completar 12 semanas. Al placebo se asignaron 52 pacientes. El desenlace de interés primario fue PASI 75 evaluado en la semana 12. Posterior a la semana 12 los pacientes podían continuar con la dosis asignada en un ensayo de extensión de 48 semanas; los pacientes que fueron asignados a placebo recibieron adalimumab (40 mg en semanas alternas). El estudio tuvo bajo riesgo de sesgo.<sup>117</sup>

El estudio REVEAL es un ECA doble ciego controlado por placebo, multicéntrico el cual aleatorizó a 1 212 pacientes con una edad promedio de 44 años, de los cuales 803 fueron hombres. A la intervención se asignaron 814 pacientes, la cual consistió en administrar 40 mg SC de adalimumab en semanas alternadas durante 16 semanas. Fueron asignados 398 pacientes al placebo. El desenlace de interés primario fue PASI 75 evaluado en la semana 16. El estudio presentó bajo riesgo de sesgo.<sup>119</sup>

El estudio CHAMPION es un ECA doble ciego, multicéntrico, en el cual se aleatorizaron 271 pacientes con un promedio de edad de 42 años incluyendo a 178 hombres. Se asignaron 108 pacientes a 80 mg SC de adalimumab en la semana 0 y posteriormente 40 mg en semanas alternadas. En el brazo de control activo se asignaron 110 pacientes a MTX con un rango de dosis de 7.5 mg a 25 mg por semana. Al placebo fueron asignados 53 pacientes. El desenlace de interés primario fue PASI 75 evaluado en la semana 16. El estudio tuvo bajo riesgo de sesgo.<sup>13</sup>

Todos los estudios mostraron que un mayor porcentaje de pacientes tratados con adalimumab presentaron una reducción de PASI 75 o mayor, en comparación con placebo.

En el análisis cuantitativo de las comparaciones directas entre placebo y adalimumab se incluyeron los nueve estudios antes mencionados, que sumaron 3 421 pacientes, los cuales presentaron un riesgo para el desenlace de PASI 90 de *RR* 13.13 (IC 95%: 8.01 a 21.53), resultado a favor de adalimumab, con heterogeneidad moderada entre los estudios ( $\rho$ : 50.39%) (SIGN 1++). Para PASI 75 se reunieron 3 485 pacientes (incluidos en 10 ECA) que presentaron un riesgo para el desenlace de *RR* 8.25 (IC 95%: 6.03 a 11.29) resultado significativo a favor de adalimumab, con heterogeneidad moderada ( $\rho$ : 51.46) (SIGN 1++). En cuanto a los EA graves no hubo diferencia estadísticamente significativa entre placebo y adalimumab, fueron incluidos 10 estudios que involucraban a 3 485 pacientes con un riesgo para el desenlace de *RR* 1.15, (IC 95%: 0.72 a 1.84), no se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $\rho$ : 0%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

El ECA con mayor tiempo de seguimiento fue REVEAL, con duración de 52 semanas continuas, en donde se presentó una respuesta sostenida cuando se administró adalimumab en el periodo de etiqueta abierta. El 89% de los pacientes asignados a adalimumab que mejoraron a PASI 75 en la semana 16 tuvieron al menos una respuesta de PASI 75 en la semana 33. Durante el periodo de aleatorización correspondiente al lapso de la semana 33 a la 52, la proporción de personas que perdieron una respuesta adecuada fue significativamente mayor en los pacientes asignados a placebo, comparado con los asignados a adalimumab.<sup>119</sup> Este resultado es consistente con el de una revisión sistemática donde se evaluó la eficacia a largo plazo de algunos de los medicamentos biológicos para psoriasis.<sup>54</sup>

En los estudios no experimentales que abordan el aspecto seguridad en la utilización de adalimumab a largo plazo, se analizaron los resultados de los ECA con seguimiento a 5 años y no se demostró toxicidad acumulativa ni aumento en la presencia de EA, los cuales permanecieron con una incidencia estable o disminuían a lo largo de la exposición al tratamiento (SIGN 1-).<sup>122</sup>

En el estudio derivado del registro ESPIRIT no se mostraron datos relevantes en cuanto a seguridad durante un seguimiento de 7 años en los pacientes tratados con adalimumab que padecían psoriasis en placa moderada a grave (SIGN 1-).<sup>123</sup>

A largo plazo, los EA más comunes tras el uso de adalimumab fueron rinofaringitis, infección de vías áreas superiores y cefalea. Los EA graves fueron comparables a los presentados en el grupo placebo.

### **Eficacia frente a otros tratamientos sistémicos convencionales y biológicos**

#### **Adalimumab vs. metotrexato**

En la comparación de adalimumab con MTX, el análisis cuantitativo del riesgo para PASI 90, PASI 75 y EA graves incluyó solo un estudio con 218 pacientes;<sup>13</sup> el riesgo para el desenlace fue de *RR* 3.73 (IC 95%: 2.25 a 6.19) a favor de adalimumab. Para PASI 75 el riesgo para el desenlace fue de *RR* 2.25 (IC 95%: 1.72 a 2.94) a favor del adalimumab. Para el desenlace de EA graves el riesgo fue de *RR* 2.04 (IC 95%: 0.19 a 22.14), resultado que no demuestra diferencia significativa entre ambas terapias. El MTX dado su efecto inmunosupresor puede tener la capacidad de reducir la creación de anticuerpos contra adalimumab (SIGN 1++).<sup>15</sup>

### **Adalimumab vs. guselkumab**

En la comparación de adalimumab con guselkumab se contó con tres ECA (Blauvelt VOYAGE-1 2016;<sup>114</sup> Gordon X-PLORE 2015;<sup>118</sup> Reich VOYAGE-2 2017,<sup>109</sup> que incluyeron 1 658 pacientes para los desenlaces de PASI 90, 75, y EA. El riesgo para PASI 90 de *RR* 1.43 (IC 95%: 1.26 a 1.62) resultó estadísticamente significativo a favor de guselkumab y no se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $I^2$ : 0%). Para el desenlace de PASI 75 se estimó un riesgo para el desenlace de *RR* 1.23 (IC 95%: 1.14 a 1.32) estadísticamente significativo a favor de guselkumab, se detectó heterogeneidad baja entre los estudios ( $I^2$ : 31.4%). En cuanto al riesgo de EA graves se estimó un riesgo para el desenlace de *RR* 0.91 (IC 95%: 0.45 a 1.84) que no demuestra diferencia estadísticamente significativa entre ambas terapias ni se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $I^2$ : 0%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

### **Adalimumab vs. risankizumab**

Para la comparación de adalimumab con risankizumab se identificó un solo estudio (EUCTR2015-003623-65-DE -bajo riesgo de sesgo<sup>124</sup>) el cual involucró a 605 pacientes con un riesgo para PASI 90 de *RR* 1.53 (IC 95%: 1.33 a 1.75) resultado a favor de risankizumab (SIGN 1++). Para PASI 75 fue incluido el mismo ensayo que para PASI 90, con la misma cantidad de pacientes; presentó un riesgo para el desenlace de *RR* 1.12 (IC 95%: 0.46 a 2.72), que no demuestra diferencia estadísticamente significativa entre ambas terapias (SIGN 1++).<sup>15</sup>

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre estos biológicos en cuanto a los EA graves (*RR* 1.12, IC 95%: 0.46 a 2.72) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

**Adalimumab vs Bimekizumab** El bimekizumab tiene mayor efectividad que adalimumab, con una respuesta clínica más duradera a la semana 56.

Se evaluaron la eficacia y seguridad de bimekizumab comparado con adalimumab en pacientes con psoriasis en placas de moderada a severa mediante un estudio en fase 3 multicéntrico aleatorizado doble ciego (BE SURE).

Los pacientes con bimekizumab alcanzaron un PASI 90 e IGA 0/1 a la semana 16 y un alto porcentaje alcanzaron un PASI 100 en comparación con adalimumab.

En los pacientes con adalimumab, al cambiar a bimekizumab alcanzaron rápidamente un PASI 100 e IGA 0/1.<sup>482</sup>

### Comparaciones indirectas con otras terapias sistémicas biológicas

En los resultados del metaanálisis en red, el adalimumab fue significativamente más efectivo que certolizumab y etanercept en términos de PASI 90. Infliximab y todos los medicamentos del grupo anti-IL-17 y anti-IL 23 (excepto tildrakizumab) fueron más efectivos que adalimumab para alcanzar PASI 90, cuando el comparador común fue placebo (SIGN 1-).<sup>15</sup>

### Eficacia del adalimumab en localizaciones de difícil tratamiento

Se ha demostrado la eficacia del adalimumab en la psoriasis de piel cabelluda y ungueal y en algunas publicaciones se ha utilizado con éxito para la psoriasis pustulosa, eritrodérmica y generalizada, aunque resulta evidencia con moderado a alto riesgo de sesgo (SIGN 2-).<sup>125,126</sup>

BORRADOR

### Combinación con otros tratamientos sistémicos convencionales

En cuanto a la eficacia comparativa de adalimumab más acitretina no hay datos consistentes; sin embargo, dada la falta de efectos inmunosupresores de la acitretina, resulta útil la combinación de ambos medicamentos en la psoriasis palmoplantar aunque esta información presenta un riesgo alto de sesgo dada la naturaleza observacional de los estudios primarios (SIGN 2+).<sup>102,127,128</sup>

La combinación con apremilast ha sido satisfactoria en estudios de casos y controles y series de casos (SIGN 2++).<sup>129,130</sup>

En un estudio observacional se demostró que los pacientes que se expusieron a la combinación de adalimumab con MTX y acitretina tenían más probabilidades de aclaramiento en comparación con la combinación de solo adalimumab más MTX (SIGN 2++).<sup>131</sup>

El adalimumab y la ciclosporina suelen ser eficaces a corto plazo, aunque esta información proviene de estudios con alto riesgo de sesgo (SIGN 2++).<sup>132,133,134,135</sup>

Cuando el adalimumab se combinó con fototerapia se presentó la probabilidad de cáncer de piel; sin embargo, la certeza en la evidencia es baja (SIGN 2-).<sup>136</sup>

El adalimumab desencadena una inmunogenicidad importante, lo cual produce anticuerpos neutralizantes que limitan la eficacia (SIGN 1++).<sup>123</sup>

### ¿Qué dicen otras guías de práctica clínica?

La mayor parte de las guías de práctica clínica recomienda una dosis de carga subcutánea de 80 mg de adalimumab en la primera semana, seguido de 40 mg en la segunda semana y 40 mg cada 2 semanas posteriormente (SIGN 1++).<sup>123,43,103,52</sup> El seguimiento de la eficacia generalmente inició a partir de la semana 16, mientras las guías europeas recomiendan un inicio del seguimiento entre 10 a 16 semanas (SIGN 1++).<sup>43,54</sup> Las guías recomiendan que si durante el seguimiento no se presenta una respuesta adecuada debe suspenderse el tratamiento con adalimumab (SIGN 1++).<sup>123,43,103,52,121</sup>

BORRADOR



## Recomendaciones para adalimumab

- *Se recomienda el uso de adalimumab en pacientes con psoriasis en placas de moderada a severa (SIGN A)*
- *Se recomienda el adalimumab como una terapia efectiva para alcanzar un adecuado control de la enfermedad (PASI 90 y PASI 75) de forma temprana (12 a 16 semanas) y a largo plazo (semana 52) (SIGN A)*
- *Se recomienda el uso de adalimumab en zonas de difícil tratamiento, como uñas, piel cabelluda y psoriasis palmoplantar (SIGN B)*
- *Se recomienda el uso de adalimumab para el tratamiento de comorbilidades asociadas a psoriasis, como la depresión (SIGN A)*
- *Se recomienda una dosis inicial de adalimumab de 80 mg SC administradas mediante dos inyecciones de 40 mg, seguidas de una dosis de 40 mg SC 1 semana después, seguido de 40 mg SC cada 2 semanas a partir de entonces (SIGN A)*
- *Se puede recomendar adalimumab 40 mg SC cada semana como dosis de mantenimiento con el fin de mejorar el control en los pacientes que no presentan una respuesta satisfactoria (SIGN A)*
- *Se recomienda al adalimumab como una opción de tratamiento para pacientes con psoriasis pustulosa o eritrodérmica (SIGN B)*
- *Se recomienda el adalimumab como una opción de tratamiento en monoterapia en pacientes adultos con psoriasis en placas de cualquier gravedad cuando se asocia con artritis psoriásica (SIGN A)*
- *Se puede recomendar la combinación de adalimumab con acitretina para aumentar la eficacia del tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave (SIGN C)*

- *Se puede recomendar la combinación de adalimumab con metotrexato para aumentar la eficacia del tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave (SIGN B)*
  - *Se puede recomendar la combinación de adalimumab con apremilast para aumentar la eficacia del tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave (SIGN B)*
  - *Se puede recomendar la combinación de adalimumab con ciclosporina para aumentar la eficacia del tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave (SIGN B)*
- 

BORRADOR

## Certolizumab pegol

### Certolizumab pegol



<b>Mecanismo de acción</b>	Inhibidor selectivo del factor de necrosis tumoral alfa humano. Neutraliza el TNF $\alpha$ soluble y unido a membrana de forma dosis-dependiente
<b>Indicaciones</b>	Psoriasis en placas moderada a grave candidatos a tratamiento sistémico o fototerapia. También está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn
<b>Esquema y vía de administración</b>	Vía de administración subcutánea Dosis inicial 400 mg (dos ampolletas de 200 mg cada una) Dosis de mantenimiento 200 mg cada 2 semanas Se puede considerar una dosis de 400 mg cada 2 semanas en un paciente con respuesta parcial
<b>Efectos adversos frecuentes</b>	Infecciones bacterianas y víricas, reacciones en el sitio de inyección, trastornos hematológicos incluyendo leucopenia y trastornos eosinofílicos, cefalea
<b>Contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad al ingrediente activo o a alguno de los componentes del excipiente Tuberculosis activa u otras infecciones graves u oportunistas Insuficiencia cardiaca clasificación NYHA III-IV Historia personal o familiar de enfermedades desmielinizantes

### Certolizumab pegol

El certolizumab pegol es un fármaco biológico particular, ya que dentro del resto de las terapias biológicas es el único que carece de un fragmento Fc, lo que se traduce en algunas ventajas farmacológicas; su uso es viable en el embarazo, ya que su paso a través de la circulación fetoplacentaria es mínimo, al igual que su paso a través de la leche materna, lo que aunado a la baja biodisponibilidad asociado a la ingestión por vía oral lo hacen un biológico compatible cuando se tienen deseos de procreación y lactancia al seno materno. Además de estas características importantes, presenta una gran solubilidad, lo que incrementa la estabilidad del fármaco y disminuye la inmunogenicidad.<sup>137,138</sup>

Fue aprobado en el 2018 para su uso en psoriasis, y la evidencia de su eficacia y seguridad fueron demostradas en cuatro ECA: CIMPACT,<sup>139</sup> CIMPASI 1 y 2<sup>140</sup> y el estudio de Reich et al, de 2012.<sup>141</sup> Un criterio de exclusión importante en este último estudio fue el uso previo de etanercept.

La evidencia clave proviene de los estudios CIMPASI y CIMPACT.<sup>140,134</sup>

### Certolizumab vs. placebo

El estudio CIMPASI es un ECA de fase 3, doble ciego, controlado por placebo y por activo, en el cual se aleatorizaron 234 pacientes mayores de 18 años de edad, en el que la intervención consistió en asignar a 95 pacientes a certolizumab 400 mg en la semana 0, 2, 4, continuando con 200 mg de certolizumab pegol cada 2 semanas a partir de la semana 6 y hasta la semana 14. En el control activo se asignaron 88 pacientes a recibir 400 mg de certolizumab pegol cada 2 semanas durante 14 semanas. Al placebo fueron asignados 51

pacientes. El desenlace de interés primario fue PASI 75 evaluado en la semana 16. El riesgo de sesgo para este estudio fue bajo.<sup>140</sup>

Los estudios CIMPASI 1 y CIMPASI 2; *n*: 227 pacientes, bajo riesgo de sesgo) son idénticos en su diseño. El criterio clave de exclusión fue el uso previo de certolizumab pegol. El tratamiento con certolizumab 400 mg o 200 mg cada 2 semanas se asoció con mejoras clínicamente significativas en la psoriasis moderada a severa. La dosis de 400 mg podría proporcionar un beneficio clínico adicional. El perfil de seguridad fue consistente dentro del grupo terapéutico.<sup>140</sup>

El estudio CIMPACT es un ECA fase 3, doble ciego, controlado por activo y placebo; se aleatorizaron 559 pacientes, los criterios de inclusión y exclusión fueron consistentes con los estudios CIMPASI, un criterio de exclusión extra en el estudio CIMPACT fue que los pacientes hubiesen recibido etanercept previamente. Se asignaron 165 pacientes al brazo intervención, a quienes se administró 400 mg de certolizumab pegol SC a la semana 0, 2 y 4, continuando con 200 mg de certolizumab pegol cada 2 semanas, de la semana 6 a la semana 14. El grupo control tuvo tres brazos: en el brazo con control activo se asignaron 167 pacientes a 400 mg de certolizumab pegol SC cada 2 semanas durante 14 semanas. Al segundo brazo control, 170 pacientes a 50 mg SC de etanercept cada 2 semanas durante 12 semanas; y al placebo, 57 pacientes. El desenlace de interés fue PASI 75 evaluado en la semana 12. En general, este estudio tuvo un bajo riesgo de sesgo, puesto que el riesgo de sesgo estuvo presente en el ítem del cegamiento de los participantes y del personal (el analista sí estuvo cegado).<sup>139</sup>

En estos tres estudios fueron incluidos 850 pacientes de los cuales 342 recibieron 400 mg de certolizumab pegol; 351 pacientes, 200 mg de certolizumab; y 157 pacientes, placebo.

A la semana 16 la respuesta de PASI 75 se presentó en 80.1% de los pacientes en el grupo de 400 mg de certolizumab y en 74.5% de personas del grupo de 200 mg de certolizumab, en el grupo placebo la respuesta se presentó en 7.5% de ellos. En los pacientes con y sin terapia biológica previa, para ambas dosis de certolizumab, se presentó una respuesta significativamente más alta en comparación con el placebo. La presencia de EA fue similar en ambas dosis y en el grupo placebo.

La respuesta para PASI 75 a dosis de 400 mg y 200 mg SC de certolizumab cada 2 semanas, en comparación con etanercept (a la dosis más alta recomendada), demostró no inferioridad, aunque no fue superior al etanercept.<sup>139</sup>

El estudio de Reich et al, de 2012, es un ECA fase 2 en el cual se aleatorizaron 176 pacientes con una edad promedio de 43 años, 123 del sexo masculino. Los criterios de inclusión fueron muy similares al de los estudios previos. La intervención consistió en asignar a 59 pacientes a recibir 400 mg SC de certolizumab pegol en la semana 0, seguidos de 200 mg SC de

certolizumab de la semana 1 a la 10. Al grupo control con activo fueron asignados 58 pacientes a recibir 400 mg SC de certolizumab en la semana 0 y posteriormente de la semana 1 a la 10 se administraron 400 mg SC de certolizumab. Al grupo placebo fueron asignados 59 pacientes a 400 mg SC de certolizumab en la semana 0 y posteriormente placebo de la semana 1 a la 10. El desenlace primario fue PASI 75 evaluado en la semana 12.<sup>141</sup>

El porcentaje de pacientes que presentó el desenlace de PASI 75 a la semana 12 fue mayor para el grupo de 400 mg de certolizumab, en donde 83% alcanzó el resultado, seguido de certolizumab 200 mg, en donde 75% presentó el desenlace.

Los resultados de la fase de extensión fueron similares para PASI en la semana 12. La incidencia de EA graves fue de 5% en el grupo de 400 mg seguido de 3% en el grupo de 200 mg de certolizumab y 2% en el grupo placebo. Las observaciones de los resultados hasta la semana 48 mostraron consistencia en el mantenimiento del efecto del certolizumab sin agregarse EA.

Con la finalidad de estimar la magnitud de la eficacia y seguridad del certolizumab con mayor precisión y mayor poder estadístico describimos los datos del análisis cuantitativo de la combinación de los cuatro estudios mencionados anteriormente para los desenlaces de PASI 90, PASI 75 y el riesgo de EA graves, cuando se comparó contra placebo; fueron involucrados 1 026 pacientes. Para PASI 90 se estimó un riesgo para presentar el desenlace de *RR* 18.54 (IC 95%: 7.42 a 46.32), resultado significativo a favor de certolizumab, sin heterogeneidad entre los estudios ( $P$ : 0%). Para la respuesta de PASI 75 se obtuvo un riesgo para el desenlace de *RR* 9.45 (IC 95%: 5.9 a -15.12) a favor de certolizumab sin heterogeneidad entre los estudios ( $P$ : 0%). Para el desenlace de EA se presentó un riesgo de *RR* 1.19 (IC 95%: 0.19 a 7.5), resultado que no demuestra diferencia significativa entre ambos tratamientos. Se detectó heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios ( $P$ : 71.79%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

### **Eficacia frente a otros tratamientos sistémicos convencionales y tratamientos sistémicos biológicos**

#### **Certolizumab vs. etanercept**

Para el desenlace PASI 90, PASI 75 y EA graves se incluyó un solo estudio que involucraba a 502 pacientes.<sup>139</sup> Para el desenlace PASI 90 se estimó un riesgo para el desenlace de *RR* 1.2 (IC 95%: 0.9 a 1.61), que no demuestra diferencia significativa entre ambos tratamientos. Para el resultado de PASI 75 se estimó un riesgo para el desenlace de *RR* 1.19 (IC 95%: 1.01 a 1.4), resultado discreto, pero a favor de etanercept. Para la presencia de EA graves, el riesgo para el desenlace fue de *RR* 2.56 (IC 95%: 0.3 a 21.74), que no demuestra diferencia significativa entre ambas terapias (SIGN 1++).<sup>15</sup>

## Comparaciones indirectas contra otros tratamientos sistémicos biológicos

En los datos del metaanálisis en red se sugiere que el adalimumab fue significativamente más efectivo para generar la respuesta de PASI 90, en comparación con certolizumab y etanercept cuando el comparador común fue placebo (SIGN 1-).<sup>15</sup>

En el análisis a nivel de medicamentos individuales, para evaluar la capacidad de alcanzar PASI 90, infliximab, todos los medicamentos anti-IL-17 (ixekizumab, secukinumab, bimekizumab y brodalumab) y los medicamentos anti-IL-23 (risankizumab y guselkumab, pero no tildrakizumab) fueron significativamente más efectivos que certolizumab (SIGN 1-).<sup>15</sup>

## Combinación con otros medicamentos sistémicos convencionales

No hay evidencia a este respecto para certolizumab.

## ¿Qué dicen otras guías de práctica clínica?

La guía del NICE 2017 recomienda el certolizumab en dosis de carga de 400 mg, con dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas; también recomienda suspender el tratamiento si no se presenta respuesta adecuada en la semana 16.<sup>53</sup> La guía de la AAD no realiza una recomendación explícita del uso de certolizumab en el tratamiento de la psoriasis.<sup>142</sup> El resto de las guías internacionales no presentan alguna postura respecto del uso de certolizumab debido a que este fármaco fue aprobado por la FDA en el año 2018 y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) lo aprobó para su uso en psoriasis en junio de 2018.



### Recomendaciones para certolizumab

- **Se recomienda el certolizumab pegol como opción terapéutica en la psoriasis en placa moderada a severa (SIGN A)**
- **Se recomienda una dosis inicial de certolizumab pegol para adultos de 400 mg (administrados en dos inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una) en las semanas 0, 2 y 4 (SIGN A)**
- **Se recomienda una dosis de mantenimiento de certolizumab pegol de 200 mg cada 2 semanas. Se puede considerar una dosis de 400 mg cada 2 semanas cuando la respuesta no es satisfactoria (SIGN A)**

## Etanercept

<b>Etanercept</b>	
<b>Mecanismo de acción</b>	Se trata de una proteína de fusión que inhibe de forma competitiva la unión del factor de necrosis tumoral (FNT) al receptor de FNT de superficie celular impidiendo la respuesta celular mediada por FNT provocando que sea biológicamente inactivo
<b>Indicaciones</b>	Se recomienda su uso como monoterapia en pacientes con psoriasis moderada/severa, artritis psoriásica y psoriasis en edades pediátricas
<b>Esquema y vía de administración</b>	Cuenta con dos presentaciones: Solución inyectable de administración subcutánea de 25 mg y de 50 mg. La dosis de inducción es de 50 mg dos veces a la semana por 12 semanas y posteriormente 50 mg semanales de mantenimiento
<b>Efectos adversos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Reacciones en el sitio de inyección</li><li>-Esclerosis múltiple o mielitis transversa (extremadamente raro)</li><li>-Citopenias poco frecuentes (trombocitopenia)</li><li>-Exacerbación de insuficiencia cardiaca (NYHA III, IV)</li><li>-Activación de tuberculosis latente en pacientes sin manejo profiláctico</li></ul>
<b>Contraindicaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Presencia de tuberculosis activa</li><li>-Pacientes con hepatitis viral o VIH</li><li>-Pacientes con antecedente de malignidades activas o <small>menos de 5 años</small> en remisión de tumoraciones sólidas</li><li>-Pacientes con antecedente de enfermedades desmielinizantes</li><li>-Pacientes con insuficiencia cardiaca (NYHA III, IV)</li></ul>
<b>Manejo perioperatorio</b>	Suspensión del fármaco 3 a 4 semanas previas a cirugía mayor electiva y reestablecer tratamiento una vez haya cicatrizado de forma satisfactoria y no haya evidencia de infección



Este fármaco biológico inhibe de forma competitiva la unión del factor de necrosis tumoral (FNT) al receptor de FNT (R-FNT) de superficie celular, lo que impide la respuesta celular mediada por FNT y provoca que el FNT sea biológicamente inactivo.

La eficacia y seguridad ha sido ampliamente estudiada en múltiples ensayos clínicos, tanto en comparaciones con placebo como con otras terapias sistémicas biológicas.

### Etanercept vs. placebo

El etanercept contra placebo para el tratamiento de la psoriasis en placa moderada y grave ha sido estudiada en 14 ensayos clínicos con adecuada calidad metodológica, los cuales evalúan la eficacia del etanercept para PASI 90: Bachelez H, 2015-bajo riesgo de sesgo;<sup>143</sup> Bagel J, 2012-bajo riesgo de sesgo;<sup>144</sup> Gottlieb A, 2011-potencial sesgo de selección, en general bajo riesgo-;<sup>145</sup> Griffiths C, 2015 UNCOVER-2-bajo riesgo de sesgo;<sup>146</sup> Griffiths C, 2015-UNCOVER-3-bajo riesgo de sesgo-;<sup>146</sup> Langley R, 2014-FIXTURE-bajo riesgo de sesgo-;<sup>147</sup> Lebwohl M, 2018-CIMPACT-alto riesgo en cegamiento de los participantes, en general bajo riesgo de sesgo-;<sup>139</sup> Leonardi C, 2003-en general bajo riesgo de sesgo-;<sup>148</sup> Papp

K, 2005-en general bajo riesgo de sesgo;<sup>149</sup> Reich K, 2017-LIBERATE-en general bajo riesgo de sesgo, alto riesgo para reporte selectivo;<sup>109</sup> Reich K, 2017- ReSURFACE 2-bajo riesgo de sesgo-;<sup>150</sup> Strober E, 2011-en general bajo riesgo de sesgo, poco claro en generación de secuencia aleatoria y asignación de la maniobra;<sup>151</sup> Tyring S, 2006 en general bajo riesgo de sesgo, poco claro en asignación de la maniobra;<sup>152</sup> Van de Kerkhof P, 2008-en general bajo riesgo de sesgo, poco claro en asignación de la maniobra.<sup>153</sup> En esta comparación se incluyeron 5 650 pacientes con un riesgo para presentar el desenlace de *RR* 11.68 (IC 95%: 8.14 a 16.75) a favor del etanercept, sin heterogeneidad entre los estudios ( $\mathcal{P}$ : 0%) (SIGN 1++). Para el desenlace de PASI 75 se incluyeron 15 ensayos (incluidos los 14 ensayos previos más Gottlieb A, 2003 -estudio con moderado riesgo de sesgo) fueron involucrados 5 762 pacientes con riesgo para el desenlace de *RR* 8.56 (IC 95%: 7.07 a 10.36), resultado significativo a favor de etanercept.<sup>154</sup> No se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $\mathcal{P}$ : 0%) (SIGN 1++). En cuanto al desenlace de EA graves se incluyeron los mismos ensayos que para la estimación del riesgo de PASI 75, con 4 265 pacientes y riesgo para el desenlace de *RR* 0.92 (IC 95%: 0.53 a 1.6), resultado que no representa diferencia estadísticamente significativa entre etanercept y placebo, se detectó una baja heterogeneidad entre los estudios ( $\mathcal{P}$ : 20.32) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

BORRADOR

El esquema de 50 mg de etanercept dos veces por semana durante los 3 primeros meses seguida de una inyección semanal como dosis de mantenimiento ha demostrado ser superior a corto y largo plazo (SIGN 1+).

En cuanto a la eficacia de diferentes dosis de etanercept contra placebo, en el estudio de Van der Kerkhof P et al, de 2008,<sup>153</sup> se administró 100 mg por semana y se comparó contra 50 mg por semana, la respuesta a las 12 semanas de tratamiento fue mejor para la dosis de 100 mg semanales para PASI 75 y PASI 90. En el estudio de Krueger G et al, de 2005,<sup>155</sup> se analizaron dosis bajas de etanercept a 25 mg 2 veces por semana, comparadas contra dosis de 100 mg por semana durante 12 semanas, ambas comparadas contra placebo, la dosis de 100 mg por semana fue significativamente más eficaz para PASI 75 y PASI 90, sin diferencias significativas para la presencia de EA.

En los resultados de una revisión sistemática con metaanálisis de estudios de la vida real, el etanercept se asoció con la menor supervivencia del fármaco y se suspendió con mayor frecuencia por pérdida de eficacia (SIGN 2++).<sup>156</sup>

### **Terapia intermitente contra terapia continua**

La interrupción prematura del tratamiento con etanercept resulta en una exacerbación de la enfermedad. Existe incertidumbre sobre si los pacientes deben continuar con anti-FNT $\alpha$  después de la remisión clínica de la enfermedad; la evidencia es muy variable en cuanto al

tiempo que debería continuarse el tratamiento. Los criterios de interrupción no se han establecido. La información respecto de este punto es limitada.

En el estudio de Gordon et al, de 2006, se analizó a los pacientes que recibieron etanercept y que presentaron una respuesta inicial favorable ( $\geq$  PASI 50); se concluyó que la interrupción del fármaco no se asoció a efectos secundarios en los pacientes que respondieron inicialmente, la mayoría recuperó un buen control de la enfermedad cuando se reinició el tratamiento (83% alcanzó PASI 50 a las 12 semanas de tratamiento)<sup>157</sup>. En el estudio CRYSTEL se evaluó a los pacientes con psoriasis tratados con etanercept, se comparó la eficacia de la terapia continua contra la terapia intermitente. El grupo asignado a terapia continua demostró una mejor respuesta clínica que el grupo de tratamiento intermitente, con un seguimiento de 54 semanas en promedio. Sin embargo, en ambos grupos se reveló que existió mejoría significativa en las puntuaciones de PGA y PASI. El 83% de los pacientes que tuvo recaída en el grupo del tratamiento intermitente logró recuperar una respuesta adecuada tras reiniciar el manejo con etanercept después de la semana 15 en promedio (SIGN 2+).<sup>158</sup>

### **Eficacia frente a otros tratamientos sistémicos convencionales y tratamientos sistémicos biológicos**

#### **Etanercept vs. acitretina**

Para el desenlace de PASI 90 fueron incluidos dos estudios (Caproni M, 2009-alto riesgo de sesgo;<sup>87</sup> Gisondi P, 2008-alto riesgo de sesgo<sup>98</sup>) los cuales involucraron 102 pacientes, presentando un riesgo para el desenlace de *RR* 4.56 (IC 95%: 0.81 a 25.79), resultado que no demuestra diferencia significativa entre ambas terapias. No se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $\rho$ : 0%) (SIGN 1-). En términos de PASI 75 se incluyeron tres estudios que reunieron 142 pacientes (a los dos estudios anteriores se agregó Lee J, 2016 -alto riesgo de sesgo) el etanercept fue superior en comparación con acitretina con un *RR* 1.98 (IC 95%: 1.26 a 3.12) sin detectarse heterogeneidad entre los estudios ( $\rho$ : 0%) (SIGN 1-).<sup>87,98,99</sup> Para el desenlace de EA graves se incluyeron tres estudios de igual manera que para PASI 75 involucrando a 142 pacientes, con un riesgo para el desenlace de *RR* 0.3 (IC 95%: 0.01 a 7.02), resultado que no demuestra diferencia estadísticamente significativa entre ambas terapias (SIGN 1-).<sup>87,98,99</sup> El cálculo de la heterogeneidad no fue aplicable ya que no se presentaron eventos en la intervención y en comparador solo se presentó un evento.<sup>15</sup>

#### **Etanercept vs. apremilast**

Para el desenlace PASI 90, 75 y EA graves se incluyó un solo estudio, con 166 pacientes. Para la respuesta de PASI 90 se estimó *RR* de 1.42 (IC 95%: 0.72 a 2.78), resultado que no muestra diferencia estadísticamente significativa entre ambas terapias (SIGN 1++).<sup>109</sup> Respecto de PASI 75 se estimó un riesgo para el desenlace de *RR* 1.21 (IC 95%: 0.86 a

1.71), lo cual demuestra que no existe diferencia entre ambas terapias (SIGN 1++). Para el riesgo de EA el resultado fue de *RR* 0.33 (IC 95%: 0.04 a 3.14), es decir, no hay diferencia entre ambos tratamientos (SIGN 1++).<sup>15</sup>

### **Etanercept vs. ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, certolizumab, tildrakizumab e infliximab**

En comparación con ustekinumab (Griffiths C, 2010-ACCEPT-moderado riesgo de sesgo<sup>159</sup>), secukinumab,<sup>147</sup> ixekizumab,<sup>146</sup> tildrakizumab<sup>150</sup> e infliximab (De Vries A, 2016-PIECE-bajo riesgo de sesgo<sup>160</sup>) mostraron ser superiores a etanercept para alcanzar PASI 90 y PASI 75, aunque son limitados los estudios de comparaciones directas entre estos fármacos (SIGN 1++).<sup>139</sup> Para las anteriores comparaciones no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto al riesgo de EA (SIGN 1++).<sup>15</sup> La única excepción fue certolizumab, el cual no demostró diferencia estadísticamente significativa para el desenlace de PASI 90 cuando se comparó con etanercept, mientras que para el desenlace de PASI 75 el resultado fue significativo a favor de certolizumab, pero con una magnitud del efecto discreta (*RR* 1.19, IC 95%: 1.01 a 1.4)(SIGN 1++).<sup>139</sup> No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de EA entre las comparaciones anteriores (SIGN 1++).<sup>15</sup>

### **Comparaciones indirectas con otros tratamientos sistémicos biológicos**

En los resultados del metaanálisis en red, a nivel fármacos individuales, infliximab y todos los fármacos anti-IL-17 y anti-IL-23 (excepto tildrakizumab) fueron superiores a etanercept para el desenlace de PASI 90 cuando el comparador común fue placebo (SIGN 2+).<sup>15</sup> Adalimumab y ustekinumab fueron superiores en comparación a etanercept en términos de PASI 90 (SIGN 1-).<sup>15</sup>

### **Eficacia del etanercept en localizaciones de difícil tratamiento**

Respecto de las localizaciones de difícil tratamiento, la eficacia del etanercept en la psoriasis de piel cabelluda se demostró en un ECA, el cual tuvo bajo riesgo de sesgo (SIGN 1++).<sup>144</sup> También se observó una eficacia significativa en el tratamiento con etanercept de la psoriasis ungueal, aunque con datos provenientes de fuentes con mayor riesgo de sesgo,<sup>161,162</sup> incluyendo al ECA de Ortonne et al, de 2013, el cual fue un estudio sin cegamiento de los participantes ni del personal, además de presentar un riesgo de sesgo de detección alto (SIGN 1-).<sup>163</sup>

La eficacia del etanercept en la psoriasis pustular, eritrodérmica y palmoplantar no se encuentra plenamente demostrada.<sup>98,142</sup>

### **Combinación de etanercept con otros tratamientos sistémicos convencionales**

En cuanto a la coadministración con otros tratamientos sistémicos, el etanercept con acitretina ha demostrado ser eficaz en el manejo de la psoriasis (SIGN 2+).<sup>99</sup> La combinación de etanercept y ciclosporina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento a corto plazo; esta información proviene de estudios con alto riesgo de sesgo (estudios de series de casos) (SIGN 2+).<sup>164,165</sup>

La combinación de etanercept más MTX ha resultado eficaz; sin embargo, la información que apoya esta intervención proviene de un solo ECA en donde se aleatorizaron 478 pacientes, tal estudio tuvo bajo riesgo de sesgo (SIGN 1+).<sup>166</sup>

No existe información con adecuada calidad metodológica que demuestre la eficacia del apremilast más etanercept, pero dadas las características farmacológicas del apremilast podría resultar una combinación útil y segura (SIGN2+). Se desconoce la seguridad a largo plazo de esta combinación.<sup>129</sup>

La presencia de anticuerpos contra etanercept no fue significativa para modificar la respuesta al tratamiento con etanercept.<sup>167</sup>

### **¿Qué recomiendan otras guías de práctica clínica?**

La guía de la AAD recomienda una dosis inicial de 50 mg SC de etanercept dos veces por semana durante 12 semanas y con una terapia de mantenimiento de 50 mg SC de etanercept por semana.<sup>48</sup> Las guías canadienses recomiendan dosis inicial de etanercept de 50 mg SC dos veces por semana durante 12 semanas, seguidos de 25 mg dos veces por semana como terapia de mantenimiento.<sup>51,52</sup> Las guías europeas recomiendan iniciar con dosis de 25 mg a 50 mg dos veces por semana durante las 2 primeras semanas y como mantenimiento 50 mg SC una vez por semana.<sup>43,54</sup> La guía del NICE recomienda interrumpir el tratamiento con etanercept si no se presenta una respuesta de PASI 75 a las 12 semanas de tratamiento.<sup>53</sup>



## Recomendaciones para etanercept

- **Se recomienda etanercept como tratamiento en monoterapia para adultos con psoriasis en placas de moderada a grave (SIGN A)**
- **Se recomienda una dosis inicial de 50 mg SC dos veces por semana durante 12 semanas consecutivas y como dosis de mantenimiento se recomienda 50 mg SC una vez a la semana (SIGN A)**
- **Se recomienda ajustar la dosis a 50 mg SC dos veces por semana en pacientes con respuesta inadecuada a dosis habituales de etanercept (SIGN A)**
- **Se recomienda el etanercept como opción terapéutica en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que afecta la piel cabelluda o las uñas (SIGN B)**  
BORRADOR
- **Se recomienda como opción terapéutica en la psoriasis en placas de moderada a grave pustular y eritrodérmica (SIGN B)**
- **Se recomienda el etanercept combinado con tratamientos tópicos para aumentar la eficacia del tratamiento en pacientes con psoriasis moderada a grave (SIGN C)**
- **Se puede recomendar la combinación de etanercept con metotrexato o etanercept o ciclosporina en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave para aumentar la eficacia del tratamiento (SIGN A, B)**

## Infliximab

Infliximab		
Mecanismo de acción	El infliximab es un anticuerpo químico que neutraliza la acción del FNT- $\alpha$	
Indicaciones	Psoriasis en placas de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que son intolerantes a otro tratamiento sistémico, entre ellos ciclosporina, metotrexato o PUVA. La guía del NICE sugiere considerarlo en pacientes con PASI $\geq 20$ y cuando los tratamientos sistémicos no sean bien tolerados o se encuentren contraindicados, o no sean efectivos También indicado en artritis psoriásica, psoriasis ungueal, palmoplantar y de la piel cabelluda	
Esquema y vía de administración	Se recomienda a dosis de 5 mg/kg, en administración intravenosa, en la semana 0, 2 y 6, seguido del mantenimiento a 5 mg/kg cada 6 a 8 semanas	
Efectos adversos frecuentes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Agudas (durante la infusión) Leves a moderadas: náuseas, fiebre, eritema y prurito Graves: hipotensión arterial, opresión torácica, disnea, broncoespasmo, edema laringeo, urticaria</li><li>• Crónicas Esclerosis múltiple (rara), hepatotoxicidad, lupus eritematoso reversible inducido por fármacos sin complicaciones renales o del SNC, exacerbación o nueva aparición de insuficiencia cardiaca congestiva, citopenias. Además de las anteriores, también las correspondientes a la clase terapéutica La generación de anticuerpos en contra de infliximab es un factor importante que limita la eficacia y seguridad durante el tratamiento a largo plazo</li></ul>	
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo, a otras proteínas murinas, o a alguno de los excipientes Pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves, como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas; insuficiencia cardiaca moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA); enfermedades desmielinizantes Aunque la experiencia clínica disponible es limitada, solo se debe usar durante el embarazo si es claramente necesario	

El Infliximab es un anticuerpo químico que neutraliza la acción del FNT- $\alpha$ . Su eficacia se evalúa después de 6 a 8 semanas de tratamiento. Se administra una dosis de 5.0 mg/kg de infliximab como un régimen de inducción intravenosa (IV) a las 0, 2 y 6 semanas seguido de un régimen de mantenimiento de 5.0 mg/kg cada 8 semanas. La presencia de una secuencia murina en los sitios de reconocimiento puede conducir al desarrollo de anticuerpos anti-infliximab que pueden afectar el efecto terapéutico.<sup>168,15</sup>

### Infliximab vs. placebo

La eficacia del infliximab contra placebo se ha estudiado en seis ECA: Chaudhari U, 2001(bajo riesgo de sesgo);<sup>169</sup> Gottlieb A 2004-SPIRIT (bajo riesgo de sesgo);<sup>170</sup> Menter A, 2007-EXPRESS-II (bajo riesgo de sesgo);<sup>171</sup> Reich K, 2005-EXPRESS-I (bajo riesgo de sesgo);<sup>172</sup> Torii H, 2010(moderado riesgo de sesgo);<sup>173</sup> Yang H 2012 (moderado riesgo de sesgo).<sup>174</sup>

Los estudios clave acerca de la eficacia y seguridad del infliximab son: Chaudhari et al, de 2001,<sup>169</sup> ESPIRIT<sup>170</sup> y los estudios EXPRESS I y II.<sup>171,172</sup>

El estudio de Chaudhari et al, de 2001, es un ECA doble ciego, en el cual se aleatorizaron 33 pacientes con una edad promedio de 35 años para recibir infliximab 10 mg/kg, 51 años para infliximab 5 mg/kg y de 45 años para placebo, 23 pacientes del total de los aleatorizados fueron del sexo masculino. La intervención consistió en asignar a 11 pacientes a infliximab 5 mg/kg/IV en la semana 0, 2, 6 y 10. En el grupo con control activo fueron asignados 11 pacientes a los cuales se les administró 10 mg/kg/IV en la semana 0, 2, 6 y 10 y al brazo placebo fueron asignados 11 pacientes. PASI 75 fue un desenlace secundario en este estudio, el cual fue medido a las 10 semanas. Tuvo en general un bajo riesgo de sesgo, solo con el detalle de que no se encontraba disponible el protocolo del estudio.<sup>169</sup>

El 85% de los pacientes asignados a 5 mg/kg de infliximab tuvo una respuesta de PASI 75 (9/11) y 73% presentó el desenlace con dosis de 10 mg/kg evaluado en la semana 10. En el grupo placebo, 18% presentó el desenlace de PASI 75 (SIGN 1+). El tiempo promedio de respuesta a infliximab fue de 4 semanas. No se reportaron EA graves.

El estudio de Gottlieb et al de 2004 es un ECA doble ciego, controlado por placebo, en el cual fueron aleatorizados 249 pacientes, con una edad promedio de 41 años, de los cuales 174 eran del sexo masculino. Fueron asignados 99 pacientes a la intervención, la cual consistió en administrar infliximab a dosis de 3 mg/kg/IV en la semana 0, 2, y 6 por 10 semanas. En el grupo control fueron asignados 99 pacientes a infliximab 5 mg/kg/IV a la semana 0, 2 y 6 por 10 semanas, mientras que 51 pacientes fueron asignados al placebo. El desenlace de interés primario fue PASI 75 evaluado en la semana 10. En general fue un estudio con bajo riesgo de sesgo, a excepción de que fue poco claro en cuanto al sesgo de selección y en el ítem de reporte selectivo de la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane. Para el desenlace de PASI 75, 88% de los pacientes asignados a infliximab 5 mg/kg/IV presentó la respuesta, 72% de los asignados a 3 mg /kg/IV y 6 % de los pacientes del grupo placebo. Los resultados clínicos se hicieron visibles a partir de la semana 2 de tratamiento. No se reportaron EA graves (SIGN 1+).<sup>170</sup>

En el estudio EXPRESS I se evaluaron la eficacia y seguridad de la infusión de infliximab durante un periodo más prolongado que los estudios previos. Es un estudio multicéntrico, multinacional en donde se aleatorizaron 378 pacientes con una edad promedio de 43 años, involucrando a 268 hombres. Fueron asignados 301 pacientes a 5 mg/kg/IV administrados en la semana 0, 2, 6 y posteriormente cada 8 semanas hasta cumplir 46 semanas. En el grupo placebo fueron asignados 77 pacientes. El desenlace de interés primario fue PASI 75 evaluado en la semana 10. En general el estudio tuvo bajo riesgo de sesgo.<sup>172</sup>

A la semana 10, 80% de los pacientes asignados a infliximab presentó el desenlace de PASI 75 y 57%, el desenlace de PASI 90. En el grupo placebo, 3.9% de los pacientes presentó el

desenlace de PASI 75 y 1%, PASI 90. En la semana 24, 82% de los pacientes asignados a infliximab mantuvo la respuesta de PASI 75 contra 4% del grupo placebo, 58% de los pacientes mantuvo la respuesta de PASI 90 y solo 1% en el grupo placebo. A la semana 50, 61% de los pacientes asignados a infliximab presentaba la respuesta de PASI 75 y 45% para PASI 90. No se reportaron EA graves (SIGN 1++).

Por su parte, el estudio EXPRESS II evaluó la respuesta del tratamiento continuo con infliximab contra un régimen intermitente durante la fase de mantenimiento. Este estudio es un ECA doble ciego, de tres brazos, multicéntrico, multinacional, el cual aleatorizó a 835 pacientes con una edad promedio de 44 años; 551 eran del sexo masculino. La intervención fue asignada a 313 pacientes, los cuales recibieron 3 mg/kg/IV de infliximab en la semana 0, 2 y 6. En el grupo control con activo se asignaron 314 pacientes para recibir 5 mg/kg/IV de infliximab en la semana 0, 2, y 6; en el grupo placebo, 209 personas. El desenlace de interés fue PASI 75 evaluado en la semana 10. En general, fue un estudio con bajo riesgo de sesgo.<sup>171</sup>

En la evaluación clínica de PASI 75, 75% del grupo asignado a 5 mg/kg/IV de infliximab logró presentar el desenlace; en el grupo de 3 mg mg/kg/IV de infliximab, 70.3% logró esta respuesta. El 45.2% y 37.1% presentaron el desenlace PASI 90 para 5 mg y 3 mg, respectivamente. En el grupo placebo, 1.9% presentó el desenlace de PASI 75 y solo 0.5%, PASI 90 (SIGN 1++). Hasta la semana 50, la respuesta de PASI fue mantenida mejor con la terapia continua, en comparación con la terapia intermitente para cada dosis; la respuesta fue mayor para la dosis de 5 mg/kg/IV (SIGN 1++).<sup>171</sup>

Los resultados de estos estudios fueron consistentes con dos ECA con diseño similar, los cuales se realizaron en población asiática. En el ECA de Torii et al, de 2010, fueron aleatorizados 54 pacientes; este estudio tuvo una duración de 10 semanas y un periodo de seguimiento de 62 semanas.<sup>173</sup> En el estudio de Yang et al, de 2012, se aleatorizaron 129 pacientes, tuvo una duración de 22 semanas y un periodo de seguimiento de 26 semanas.<sup>174</sup> Ambos estudios presentaron un riesgo de sesgo potencial en la selección de los pacientes y en el reporte selectivo de los resultados al igual que en el ítem de datos incompletos, dado que no mencionaban cual era el método mediante el cual manejaban las pérdidas de pacientes.

En la estimación agrupada de los resultados para PASI 90, se incluyeron cinco estudios primarios involucrando a 1 645 pacientes se obtuvo un riesgo para el desenlace de *RR* 27.71 (IC 95%: 12.53 a 61.3),<sup>170,171,172,173,174</sup> resultado significativo a favor de infliximab, no se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $\rho$ : 0%),(SIGN 1++).<sup>15</sup> Para la estimación de PASI 75 fueron incluidos seis estudios primarios)) con un total de 1 678 pacientes, la estimación del riesgo para presentar el desenlace fue de *RR* 18.87 (IC 95%: 8.53 a 41.75) resultado significativo a favor de infliximab, se detectó heterogeneidad baja entre los estudios ( $\rho$ :

47.97%) (SIGN 1++).<sup>15,169,170,171,172,173,174</sup> No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto el riesgo de EA serios, en comparación con placebo ( $RR\ 1.99$ , IC: 0.82 a 4.76,  $P: 0\%$ ) (SIGN 1++). Para este desenlace se incluyeron los mismos estudios que para la estimación de PASI 75, y la misma cantidad de pacientes (SIGN 1++).<sup>15</sup>

En una revisión sistemática que analiza la supervivencia farmacológica de productos biológicos en el tratamiento de la psoriasis que involucró un metaanálisis de evidencia del mundo real, el infliximab se asoció con mayor frecuencia con la interrupción por eventos adversos.<sup>156</sup>

### **Eficacia frente a otros tratamientos sistémicos convencionales y tratamientos sistémicos biológicos**

#### **Infliximab vs. metotrexato**

En un ECA doble ciego controlado por activo, de etiqueta abierta y multicéntrico se comparó la eficacia y seguridad del infliximab contra MTX. Fueron aleatorizados 868 pacientes: 653 para recibir 5 mg/kg/IV de infliximab en la semana 0, 2, 6, 14 y 22 en el grupo de intervención, y 215 para recibir MTX 15 mg por semana durante 22 semanas en el grupo control. El desenlace de interés fue PASI 75 evaluado en la semana 16. El infliximab fue más eficaz comparado contra MTX para PASI 75 ( $RR\ 1.86$ , IC 95%: 1.58 a 2.19) (SIGN 1++).<sup>49</sup> Para el desenlace de PASI 90 el infliximab demostró también ser superior a MTX con un riesgo para el desenlace de  $RR\ 2.86$  (IC 95%: 2.15 a 3.8) (SIGN 1++).<sup>15</sup> Además, el infliximab fue eficaz en los pacientes en quienes hubo falla al tratamiento con uso de MTX y que realizaron cambio a infliximab (SIGN 1+).<sup>49</sup> En cuanto el riesgo de EA graves se incluyó el estudio RESTORE 1, con 868 pacientes, riesgo para el desenlace de  $RR\ 2.41$  (IC 95%: 1.04 a 5.59), resultado significativo a favor del MTX, aunque de magnitud discreta.<sup>15,49</sup>

#### **Infliximab vs. etanercept**

Se comparó infliximab contra etanercept en un ECA controlado con activo, multicéntrico, se aleatorizaron 50 pacientes, asignando 25 pacientes al grupo de la intervención quienes recibieron infliximab 5 mg/kg/IV en la semana 0, 2, 6, 15 y 22; en el grupo control 23 pacientes recibieron etanercept 50 mg SC dos veces por semana. El desenlace de interés primario fue PASI 75 evaluado en la semana 24. El estudio en general tuvo bajo riesgo de sesgo.<sup>160</sup> Los pacientes asignados a infliximab tuvieron una respuesta más rápida y significativa que el etanercept para PASI 75 ( $RR\ 2.07$ , IC 95%: 1.12 a 3.81). En la semana 48 del estudio no se demostró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Para el desenlace de PASI 90, el infliximab también fue superior al etanercept con riesgo para el desenlace de  $RR\ 9.2$  (IC 95%: 1.28 a 66.37) (SIGN1+).<sup>15</sup> No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto al riesgo de EA graves entre ambas intervenciones ( $RR\ 0.92$ , IC 95%: 0.06 a 13.87).<sup>15</sup>

## Comparaciones indirectas con otros tratamientos sistémicos biológicos

En los datos del metaanálisis en red, en el ranking a nivel de medicamentos individuales para alcanzar PASI 90, se sugiere fuertemente que el infliximab es el mejor tratamiento para generar esta respuesta cuando placebo es el comparador común ( $RR\ 29.52$ , IC 95%: 19.14 a 43.70, SUCRA: 88.5.) (SIGN 1-). Infliximab es significativamente más efectivo que ustekinumab, adalimumab, certolizumab y etanercept. La efectividad para PASI 90 fue muy similar para al ixekizumab, secukinumab, brodalumab, risankizumab y guselkumab (SIGN1-).<sup>15</sup>

### Eficacia del infliximab en localizaciones de difícil tratamiento

El infliximab ha demostrado ser eficaz para la psoriasis palmoplantar y ungueal. La evidencia proviene de estudios con riesgo de sesgo moderado a alto (SIGN 2+).<sup>175,162,176,177,178,142</sup>

En un ECA doble ciego se aleatorizaron 24 pacientes con psoriasis palmoplantar, de los cuales nueve fueron hombres; 12 fueron asignados a infliximab y 12 a placebo. El desenlace primario fue la mejoría de las lesiones en la región palmoplantar cuantificada mediante el *Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index (PPPASI)* 75 evaluado en la semana 14. Este estudio tuvo en seguimiento de 22 semanas. En la semana 14, 33% de los pacientes asignados presentó la respuesta de PPPASI 75, contra 8.3% del grupo placebo. El riesgo de EA raros no fue significativo, aunque se deben tomar con cautela estos resultados por el escaso número de muestra y el tiempo de seguimiento. En general, el estudio tuvo un bajo riesgo de sesgo (SIGN 1+).<sup>179</sup>

El uso de infliximab en los pacientes con psoriasis ungueal ha demostrado ser eficaz en el estudio de; un subanálisis del estudio EXPRESS incluyó a 373 pacientes de los cuales 81.8% padecía psoriasis ungueal. Los pacientes asignados a infliximab presentaron mejoría significativa a partir de la semana 10 e incremento de la mejora directamente proporcional al tiempo de tratamiento, con una respuesta máxima en la semana 50. La mejoría fue presentada en 44.7% de los pacientes del grupo de intervención, contra 5.1% de los del grupo control en la semana 24. El porcentaje de mejoría de la psoriasis ungueal a la semana 10 y 24 fue de 26.8% y 57.2% en los pacientes del grupo intervención, contra 7.1% y 4.1% del grupo placebo, respectivamente.<sup>172</sup>

En estudios observacionales se demostró la eficacia del infliximab en la psoriasis de piel cabelluda después de 4 semanas de tratamiento, presentaron una mejora de 74% en el *Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI)* (SIGN 2+).<sup>180,142</sup>

### Combinación de infliximab con otros tratamientos sistémicos convencionales

Existe evidencia de la eficacia y seguridad de la administración conjunta de infliximab con acitretina; dadas las características farmacológicas de la acitretina puede mejorar el rendimiento del tratamiento con el biológico (SIGN 2-).<sup>127,102</sup>

El MTX en combinación con infliximab ha demostrado ser eficaz para reducir la inmunogenicidad del infliximab (SIGN 1-).<sup>181</sup>

Los estudios de ambas combinaciones son de baja confianza en la evidencia. Se desconoce la seguridad a largo plazo de las combinaciones terapéuticas a largo plazo (SIGN 2+).

### **Reacción de infusión**

Las reacciones de infusión por infliximab ocurren en aproximadamente 3% a 22% de los pacientes.<sup>182</sup> La mayor parte de estas reacciones son leves a moderadas.<sup>183</sup> Aunque no se conoce bien el mecanismo por el cual se genera esta reacción, se cree que el desarrollo de anticuerpos contra infliximab puede tener un papel importante, ya que la presencia de anticuerpos contra infliximab se asoció a una mayor incidencia de reacción de perfusión.

<sup>184,185</sup> Esta teoría se ve reforzada con el hecho de que al administrar MTX se redujo la incidencia de estas reacciones al igual que la inmunogenicidad del infliximab; sin embargo, estos estudios tienen alto riesgo de sesgo.<sup>186</sup> En el caso de que se presente una reacción de infusión al infliximab se debe reconsiderar la continuación del manejo con este biológico.

La generación de anticuerpos en contra de infliximab es un factor importante que limita la eficacia y seguridad durante el tratamiento del paciente con psoriasis.

Una de las principales razones de interrupción del tratamiento con infliximab ha sido la pérdida de la respuesta clínica que se relaciona con la formación de anticuerpos contra infliximab.<sup>187</sup> En pacientes con anticuerpos contra infliximab, este tuvo una eliminación más rápida del suero, lo que se traduce en bajas concentraciones circulantes del biológico.<sup>188,187</sup> Por tanto, la respuesta evaluada por PASI y el mantenimiento de la respuesta se ven directamente disminuidas.<sup>172</sup>

### **¿Qué dicen otras guías de práctica clínica?**

La guía de la AAD recomienda el infliximab para psoriasis moderada a grave con una dosis de carga de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, seguido de una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg cada 6 a 8 semanas.<sup>142</sup> Las guías europeas recomiendan una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 semanas;<sup>43,54</sup> en conjunto con las guías canadiense se hace mención de que el infliximab resulta una terapia eficaz de primera vez si se trata de un paciente con sintomatología aguda, aunado a que aquellos con más de 1 año de tratamiento pueden generar resistencia.<sup>51,54,43</sup> La guía del NICE 2017 sugiere considerar el infliximab en pacientes con PASI  $\geq 20$  y cuando los tratamientos sistémicos no sean bien tolerados o se encuentran contraindicados o no sean efectivos; además, recomienda interrumpir el tratamiento si no se presenta una respuesta adecuada (PASI 75).<sup>53</sup>



---

### Recomendaciones para infliximab

---

- *Se recomienda como opción de tratamiento en monoterapia para adultos con psoriasis en placas de moderada a grave (SIGN A)*
  - *Se recomienda una dosis inicial de 5 mg/kg en infusión administrada en las semanas 0, 2 y 6; posteriormente se recomienda 5 mg/kg en infusión cada 8 semanas (SIGN A)*
  - *Se recomienda administrar a intervalos más frecuentes o a dosis más alta en los pacientes que tienen un control inadecuado. Se recomienda antes de cada 8 semanas y tan frecuentemente como cada 4 semanas durante la fase de mantenimiento. Se recomienda también una dosis más alta, de hasta 10 mg/kg (SIGN B)*
  - *Se recomienda como opción terapéutica en la psoriasis en placas de moderada a grave de localización palmoplantar, ungueal o de la piel cabelluda (SIGN B)*
  - *Se recomienda como opción terapéutica en pacientes con psoriasis pustulosa y eritrodérmica (SIGN C)*
  - *Se recomienda como opción terapéutica combinado con agentes tópicos para optimizar la respuesta al tratamiento de los pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave (Punto de buena práctica)*
  - *Se puede recomendar la combinación con metotrexato en la psoriasis en placas de moderada a grave para disminuir la inmunogenicidad del infliximab (SIGN B)*
-

## Información adicional para inhibidores FNT-alfa

### MONITOREO BASAL/MONITOREO GENERAL

- Biometría hemática con diferencial, perfil metabólico completo
- Radiografía de tórax con una prueba de TB positiva
- Interconsulta a médico infectólogo para los diferentes casos

### Prueba de tuberculosis

- Prueba de pretratamiento para TB latente (PPD, T-Spot o QuantiFERON Gold)

### Hepatitis

- Pruebas serológicas para hepatitis B y C (Ag HB superficie, Ab anti-HB superficie, Ab anti-HB núcleo y pruebas de anticuerpos de hepatitis C)

### Prueba de VIH

- La prueba para el VIH pretratamiento se recomienda indicar a discreción del profesional tratante

### MONITOREO CONTINUO

- Evaluación para infecciones específicas (p. ej.: tuberculosis, histoplasmosis), especialmente en aquellos que usan inhibidores de FNT- $\alpha$  más metotrexato
- Detección de cáncer de piel, especialmente en quienes toman inhibidores de FNT- $\alpha$  y en pacientes de alto riesgo (con antecedentes de malignidad cutánea o fototerapia UV)
- Pruebas anuales de TB latente (PPD, T-Spot o Quantiferon Gold) deben realizarse en pacientes de alto riesgo (p. ej.: pacientes que están en contacto con personas con TB activa debido a viajes, trabajo o una relación familiar, y aquellos con condiciones médicas subyacentes seleccionadas)
- El resultado de la prueba QuantiFERON Gold puede seguir siendo positivo después del tratamiento de la TB latente. Se debe tener precaución cuando se usa la prueba QuantiFERON Gold
- Radiografía de tórax anual a discreción del dermatólogo tratante
- Biometría hemática con diferencial y perfil metabólico completo deben evaluarse a criterio de los médicos, excepto en pacientes tratados con infliximab, para quienes se recomienda perfil hepático cada 3 meses después del inicio, y si el resultado es normal, cada 6-12 meses a partir de entonces

### FRECUENCIA

Se puede programar una visita de seguimiento trimestral a dos veces al año, dependiendo del tiempo de tratamiento, respuesta y tolerabilidad de la medicación

### EFFECTOS ADVERSOS

- Esclerosis múltiple (rara)
- Hepatotoxicidad, especialmente con infliximab
- Lupus eritematoso reversible inducido por fármacos sin complicaciones renales o del SNC
- Exacerbación o nueva aparición de ICC
- Citopenia

BURKADUR

### REACCIONES EN EL SITIO DE INYECCIÓN

Leve: reacción pruriginosa

Moderada a severa: eritema macular a placas anulares eritematosas

### REACCIONES DE INFUSIÓN

#### Agudo

- Ocurre durante o dentro de las 24 h de la infusión
- Mitigado o prevenido por pretratamiento con acetaminofén y difenhidramina
- Gravedad de la reacción a la perfusión clasificada como leve, moderada o grave

#### Reacciones leves y moderadas a la perfusión

- a) Generalmente consisten en náuseas, fiebre, eritema y picazón
- b) Resuelven espontáneamente después de la reducción de la velocidad de infusión o pausa temporal de la infusión

### REACCIONES GRAVES A LA PERFUSIÓN

- Ocurre inmediatamente después de que se inició la infusión
- Se caracterizan por hipotensión, opresión en el pecho, dificultad respiratoria, disnea, broncoespasmo, edema laringeo, urticaria o erupción
- Requiere la interrupción inmediata de la perfusión

**Pregunta 3. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del medicamento sistémico biológico anti-interleucina 12/23 en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave en adultos?**

(Recomendaciones clínicas - Perspectiva individual – Opciones múltiples)

**Detalles de la pregunta**

**Pacientes:** hombres y mujeres mayores de 18 años de edad con psoriasis moderada y grave (todas las variantes).

**Opciones de tratamiento (intervenciones)**

- Ustekinumab

**Intervención de referencia:** tratamientos sistémicos convencionales.

**Comparadores directos:** placebo, brodalumab, etanercept, secukinumab, risankizumab, ixekizumab.

**Desenlaces de interés**

- Eficacia y seguridad: PASI 75, PASI 90, tiempo de respuesta, efectos adversos

**Entorno: ambulatorio** (comunitario).

**Perspectiva:** médico especialista en dermatología.

**Puntos que no se incluyen:** manejo de artritis psoriásica.

**Antecedentes**

**TRATAMIENTO SISTÉMICO ANTI-IL-12/23**

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las citocinas humanas (IL)-12 e IL-23. Ustekinumab inhibe la bioactividad de la IL-12 y la IL-23 humanas al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12R $\beta$ 1, expresada en la superficie de las células inmunitarias. Ustekinumab no puede unirse a la IL-12 ni a la IL-23 que ya estén previamente unidas a los receptores IL-12R $\beta$ 1 en la superficie celular. Por ello, es poco probable que ustekinumab contribuya a la citotoxicidad mediada por el complemento o por anticuerpos de células con receptores de la IL-12 o la IL-23. La IL-12 y la IL-23 son citocinas heterodímeras secretadas por las células presentadoras de antígenos activadas, como los macrófagos y las células dendríticas, y ambas citocinas participan en funciones inmunitarias; la IL-12 estimula las células *Natural Killer* (NK) y conduce a la diferenciación de células T CD4+ a las células con fenotipo T *helper* 1 (Th1), la IL-23 induce la vía T *helper* 17 (Th17). Sin embargo, las alteraciones en la regulación de la IL-12 y la IL-23 se han asociado con enfermedades de mediación inmunitaria, como la psoriasis, la artritis psoriásica, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.<sup>189</sup>

Debido a la unión de ustekinumab a la subunidad p40 que comparten la IL-12 y la IL-23, ustekinumab puede ejercer su efecto clínico en psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa a través de la interrupción de las vías de las citocinas Th1 y Th17, que son centrales en la patología de estas enfermedades.<sup>189</sup>

### **¿Cuándo iniciar un tratamiento sistémico anti-IL-12/23 en los pacientes con psoriasis moderada a severa?**

- Cuando la enfermedad sea clasificada como moderada a grave con base en la clasificación de la superficie corporal afectada ( $\geq 10$ ) o mediante el índice de severidad del área psoriásica (PASI  $\geq 10$ ) o por el índice de calidad de vida dermatológica (DLQI  $\geq 10$ )
- Cuando la psoriasis no ha respondido a las terapias sistémicas convencionales incluidas la ciclosporina y MTX. O cuando el paciente es intolerante o están contraindicadas dichas terapias
- Cuando la enfermedad tiene un impacto significativo en la esfera psicológica o social que derive en problemas de ansiedad o depresión
- Cuando la psoriasis se localice y se asocie a una discapacidad o insuficiencia funcional, o que la localización de la enfermedad se asocie con altos niveles de angustia para tener un adecuado desenvolvimiento social

### **¿Cómo seleccionar la terapia sistémica biológica anti-IL-12/23 como la mejor opción para el tratamiento de la psoriasis?**

Es indispensable asegurar que el paciente se involucre en profundidad en la toma de decisiones al momento de elegir una estrategia terapéutica, exponiendo los riesgos y beneficios con base en el conocimiento de los datos de eficacia y seguridad de las diversas intervenciones farmacológicas. El médico dermatólogo deberá ser el nexo para establecer una adecuada aplicabilidad de la evidencia científica en el paciente, asegurando un grado de cumplimiento terapéutico satisfactorio, estableciendo un manejo multiintervencionista que involucre un seguimiento del régimen dietético y definir en conjunto modificaciones significativas en el estilo de vida de los pacientes, con el fin de alcanzar objetivos específicos en forma realista y efectiva.

El éxito terapéutico al indicar un tratamiento biológico anti-IL-12/23 se logra conociendo todos los aspectos que rodean al paciente con psoriasis y articulando de manera adecuada el régimen terapéutico a su dinámica de la vida diaria.

Se deberán establecer criterios claros que promuevan un diálogo asertivo entre médico y paciente, por lo cual el dermatólogo deberá tener una actitud personalizada supeditada al tipo de paciente (preferencias, usos y costumbres). Siempre se deben establecer objetivos terapéuticos realistas y establecer plazos concretos para su cumplimiento y, en su caso, establecer en qué momento se debe considerar falla del tratamiento en el manejo de la psoriasis. Se debe cumplir con evaluaciones clínicas y de laboratorio antes de iniciar tratamiento con este grupo farmacológico

**¿Cuál es la certeza en la evidencia de la eficacia y seguridad del tratamiento sistémico biológico anti-IL-12/23 en el tratamiento de la psoriasis?**

Los datos clínicos acerca de la eficacia del ustekinumab proviene de múltiples ensayos clínicos con buen diseño metodológico y con bajo riesgo de sesgo. Buena parte de estos ensayos comparan el ustekinumab contra otras terapias biológicas y, además, contra placebo. La gran mayoría de los estudios utilizan más de dos brazos en sus diseños, que en conjunto aleatorizaron a una cantidad significativa de pacientes, son multicéntricos y multinacionales. Los criterios de inclusión y exclusión son muy similares entre los estudios, al igual que los desenlaces primarios (PASI 75, EA), tanto en los que involucran comparaciones de ustekinumab con placebo y con otros biológicos, lo que refuerza adecuadamente la validez interna (a pesar de las distintos regímenes de dosificación y diferentes tipos de análisis estadístico). Las características basales de los pacientes incluidos (motivo que podría poner en duda la validez externa de los resultados) llegan a ser similares a los de nuestra población; sin embargo, se requieren estudios a nivel local en cuanto a la equiparidad de los resultados de eficacia y seguridad para corroborar este hecho. Se requieren estudios a más largo plazo con un diseño más robusto y uniforme para conocer la eficacia y seguridad del ustekinumab contra otras terapias biológicas y aún más investigación con las terapias biológicas más novedosas (anti-IL-23), con la finalidad de generar decisiones más certeras.

## Ustekinumab

### Ustekinumab



<b>Mecanismo de acción</b>	Inhibe la bioactividad de la IL-12 y la IL-23 humanas al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12R $\beta$ 1, expresada en la superficie de las células inmunitarias. Ustekinumab no puede unirse a la IL-12 ni a la IL-23 que ya estén previamente unidas a los receptores IL-12R $\beta$ 1 en la superficie celular
<b>Indicaciones</b>	Psoriasis moderada/grave, artritis psoriásica
<b>Esquema y vía de administración</b>	Se administra una dosis inicial de 45 mg seguida de otra dosis a las 4 semanas y posteriormente cada 12 semanas. Se debe considerar la suspensión en pacientes que no hayan respondido a las 28 semanas. En pacientes con peso corporal de más de 100 kg la dosis es doble (90 mg). La inyección es administrada por vía subcutánea
<b>Efectos adversos frecuentes</b>	Reacción de la piel en el lugar de la inyección subcutánea con enrojecimiento, picor, dolor y tumefacción de la zona que dura entre 3-5 días. Cefalea, mareo, cansancio, diarrea, náuseas, prurito, dolor de espalda, muscular o articular, infecciones dentales y de vías respiratorias altas
<b>Contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes Infecciones activas clínicamente importantes
<b>Manejo perioperatorio</b>	No se requiere interrupción sistemática de ustekinumab antes de una cirugía menor Se puede considerar la interrupción de ustekinumab antes de una cirugía mayor (3-5 semividas = 9-15 semanas) en pacientes con antecedentes de trastornos de curación o infecciones de heridas

La eficacia y seguridad del ustekinumab contra placebo en pacientes con psoriasis fue evaluada en 10 ECA: Gordon K, 2018-UltiMMA 1 -bajo riesgo de sesgo;<sup>190</sup> Gordon K, 2018 UltiMMA 2 -bajo riesgo de sesgo-;<sup>184</sup> Igarashi A, 2012 -moderado riesgo de sesgo;<sup>185</sup> Krueger G, 2007-bajo riesgo de sesgo;<sup>192</sup> Lebwohl M, 2015-AMAGINE 2 -bajo riesgo de sesgo;<sup>193</sup> Lebwohl M, 2015-AMAGINE 3-bajo riesgo de sesgo;<sup>193</sup> Leonardi C, 2008-PHOENIX 1-bajo riesgo de sesgo;<sup>194</sup> Papp K, 2008-PHOENIX 2-bajo de riesgo de sesgo;<sup>195</sup> Tsai T, 2011-PEARL-bajo riesgo de sesgo;<sup>196</sup> Zhu X, 2013-LOTUS -moderado riesgo de sesgo.<sup>197</sup>

La evidencia más relevante de la eficacia y seguridad surge de tres ECA: PHOENIX 1 y 2 y el estudio ACCEPT (que compara ustekinumab contra etanercept).<sup>194,195,159</sup>

#### Ustekinumab vs. placebo

El estudio PHOENIX 1 es un ECA doble ciego, controlado por placebo, en el cual se aleatorizaron 766 pacientes con una edad promedio de 45 años, 531 eran del sexo masculino. Se asignaron 255 pacientes al grupo intervención, la cual consistió en administrar ustekinumab a dosis de 45 mg en las semanas 0 y 4 y posteriormente la misma dosis cada 12 semanas. Al control activo fueron asignados 256 pacientes para recibir ustekinumab 90 mg en las semanas 0 y 4 cada 12 semanas durante 40 semanas; al grupo placebo se asignaron 255 pacientes con el mismo esquema de dosificación que ustekinumab. El desenlace de interés primario fue PASI 75 evaluado en la semana 12. Se dio seguimiento a

todos los pacientes durante un máximo de 76 semanas tras la primera administración de la intervención. El estudio presentó en general bajo riesgo de sesgo.<sup>194</sup>

En el ECA PHOENIX 2 fueron aleatorizados 1 230 pacientes, con una edad promedio de 45 años, contando dentro de su población con 840 hombres. Se asignaron 409 pacientes a la intervención, que consistió en recibir ustekinumab 45 mg en las semanas 0 y 4 y posteriormente cada 12 semanas, durante 52 semanas. Fueron asignados 411 pacientes a control activo, a quienes se administró 90 mg de ustekinumab en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 12 semanas durante 52 semanas; 410 pacientes se asignaron al placebo en las semanas 0 y 4, por 4 semanas. El desenlace de interés primario fue PASI 75 evaluado en la semana 12 de tratamiento.<sup>195</sup>

El estudio de ACCEPT, es un ECA de etiqueta abierta, controlado por activo, en el cual se aleatorizaron 903 pacientes con psoriasis de moderada a grave que no respondían adecuadamente, no toleraban o en los que estaban contraindicadas otras terapias sistémicas. Los pacientes tuvieron una edad promedio de 45 años de edad, incluyendo 613 del sexo masculino. A la intervención fueron asignados 209 pacientes a quienes se les administró 45 mg de ustekinumab SC en la semana 0 y 4 por 4 semanas. En el grupo control con activo se incluyeron 347 pacientes a ustekinumab 90 mg SC en la semana 0 y 4 por 4 semanas; en el tercer brazo se asignaron 347 pacientes a etanercept 50 mg SC dos veces por semana, durante 12 semanas. El desenlace de interés primario fue PASI 75 evaluado en la semana 12 de tratamiento. El estudio tuvo un riesgo de sesgo poco claro en cuatro ítems de la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (riesgo de selección: generación de la secuencia aleatoria, asignación de la maniobra) y un ítem con alto riesgo de sesgo (cegamiento de los participantes) (SIGN 1-).<sup>159</sup>

Los resultados de estos estudios concluyen que el ustekinumab fue más eficaz a las 12 semanas de tratamiento, en comparación con placebo.

Con la finalidad de estimar la magnitud de la eficacia y seguridad del ustekinumab con mayor precisión y mayor poder estadístico describimos los datos del análisis cuantitativo de la combinación de los estudios mencionados anteriormente para los desenlaces de PASI 90, PASI 75 y el riesgo de EA graves, cuando se comparó contra placebo.

Para el desenlace de PASI 90 fueron incluidos nueve estudios (Gordon K, 2018-UltiMMA 1;<sup>190</sup> Gordon K, 2018 UltiMMA 2;<sup>190</sup> Igarashi A, 2018;<sup>191</sup> Krueger G, 2007;<sup>192</sup> Lebwohl M, 2015-AMAGINE 2;<sup>193</sup> Lebwohl M, 2015-AMAGINE 3;<sup>193</sup> Leonardi C, 2008-PHOENIX 1;<sup>194</sup> Papp K, 2008-PHOENIX 2;<sup>175</sup> Tsai T, 2011-PEARL<sup>196</sup> los cuales involucraron 4 231 pacientes. El riesgo para el desenlace fue de RR 20.02 (IC 95%: 13.02 a 30.81) a favor del ustekinumab comparado con placebo, y heterogeneidad baja entre los estudios ( $\chi^2$ : 28.1%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

Para el desenlace de PASI 75 fueron incluidos 10 ECA: Gordon K, 2018-UltiMMA 1;<sup>190</sup> Gordon K, 2018 UltiMMA 2;<sup>190</sup> Igarashi A, 2012;<sup>191</sup> Krueger G, 2007;<sup>192</sup> Lebwohl M, 2015-AMAGINE 2;<sup>193</sup> Lebwohl M, 2015-AMAGINE 3;<sup>193</sup> Leonardi C, 2008-PHOENIX 1;<sup>194</sup> Papp K, 2008-PHOENIX 2;<sup>195</sup> Tsai T, 2011-PEARL,<sup>196</sup> Zhu X, 2013-LOTUS<sup>197</sup> los cuales incluyeron 4 553 pacientes con un riesgo para el desenlace de interés de *RR* 11.71 (IC 95%: 8.78 a 15.63) a favor del ustekinumab, se detectó heterogeneidad moderada entre los estudios ( $I^2$ : 49.74%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

Para el análisis agrupado de los EA graves se incluyeron los mismos 10 estudios que para la estimación de PASI 75 con la misma cantidad de pacientes, con un riesgo para EA graves de *RR* 1.06 (IC 95%: 1.01 a 1.13) por lo cual no existe diferencia estadísticamente entre ustekinumab y placebo. No se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $I^2$ : 0%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

### **Eficacia y seguridad del ustekinumab frente a otros tratamientos sistémicos convencionales y sistémicos biológicos**

#### **Ustekinumab vs. etanercept**

##### **BORRADOR**

En las comparaciones directas con otros tratamientos hay un estudio que compara la eficacia de ustekinumab contra etanercept. Las características de este estudio ya fueron descritas. Para el análisis de los desenlaces PASI 90, 75 y EA graves fueron incluidos 903 pacientes.<sup>159</sup> El riesgo para presentar el desenlace de PASI 90 fue *RR* 1.8 (IC 95%: 1.45 a 2.24), resultado a favor del ustekinumab (SIGN 1++). Para el desenlace de PASI 75 el resultado fue *RR* 1.26 (IC 95%: 1.13 a 1.4), a favor de ustekinumab (SIGN 1++). Para el desenlace EA el riesgo para el desenlace fue *RR* 1.25 (IC 95%: 0.34 a 4.11), resultado que demuestra que no existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos (SIGN 1++).<sup>15</sup>

#### **Ustekinumab vs. secukinumab**

En la comparación de ustekinumab contra secukinumab se incluyeron dos ECA: Bagel J, 2018-CLARITY-en general bajo riesgo de sesgo-;<sup>198</sup> Thaçi D, 2015-CLEAR-bajo riesgo de sesgo,<sup>199</sup> los cuales involucraron 1 778 pacientes con un riesgo para el desenlace de PASI 90 de *RR* 1.4 (IC 95%: 1.3 a 1.5), resultado a favor de secukinumab, sin detectar heterogeneidad entre los estudios ( $I^2$ : 0%). Para el desenlace de PASI 75 se incluyeron la misma cantidad de pacientes (1 778) con riesgo de *RR* 1.14 (IC 95%: 1.10 a 1.19), resultado significativo a favor de secukinumab; no se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $I^2$ : 0%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

### **Ustekinumab vs. brodalumab**

En la comparación de ustekinumab contra brodalumab se incluyeron dos estudios los cuales involucraron a 3 088 pacientes, con estos estudios y número de pacientes se estimaron los desenlaces PASI 90, 75 y EA graves.<sup>193</sup> Para el desenlace PASI 90 el riesgo para el desenlace fue de *RR* 1.27 (IC 95%: 1.16 a 1.39), resultado estadísticamente significativo a favor de brodalumab, sin detectar heterogeneidad entre los estudios ( $I^2$ : 0%) (SIGN 1++). Para el desenlace de PASI 75 se estimó un riesgo para presentar el desenlace de *RR* 1.1 (IC 95%: 1.04 a 1.17), no se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $I^2$ : 0%) (SIGN 1++). En cuanto al desenlace de EA graves se estimó un riesgo para el desenlace de *RR* 1.51 (IC 95%: 0.64 a 3.56), que no muestra diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos; no se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $I^2$ : 0%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

### **Ustekinumab vs. risankizumab**

Para la comparación de ustekinumab contra risankizumab fueron incluidos tres estudios, los cuales involucraron a 965 pacientes para la estimación de PASI 90, 75 y EA graves (UltiMMA 1 y 2,<sup>190</sup> Papp K, 2017,<sup>200</sup> NCT0205448-moderado riesgo de sesgo.<sup>200</sup> El riesgo para el desenlace de PASI 90 fue de *RR* 1.67 (IC 95%: 1.43 a 1.93) a favor de risankizumab, sin heterogeneidad entre los estudios ( $I^2$ : 0%). Para el desenlace de PASI 75 se estimó un riesgo para el desenlace de *RR* 1.23 (IC 95%: 1.13 a 1.33), resultado significativo a favor de risankizumab, no se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $I^2$ : 0%). En estimación del efecto para el desenlace de EA se obtuvo un *RR* 0.57 (IC 95%: 0.24 a 1.32) que no demuestra diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos; sin heterogeneidad entre los estudios ( $I^2$ : 0%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

### **Ustekinumab vs. ixekizumab**

En la comparación de ustekinumab contra ixekizumab se localizó un ECA, IXORA-S que incluyó 302 pacientes para la estimación de los desenlaces de PASI 90, PASI 75 y EA graves.<sup>202</sup> Para PASI 90 se estimó *RR* 1.73 (IC 95%: 1.41 a 2.12); para PASI 75, *RR* 1.93 (0.67 a 5.02) lo que muestra una superioridad de ustekinumab para PASI 90, no así para PASI 75, donde no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambas terapias. Para EA graves el riesgo fue de *RR* 1.83 (IC 95%: 0.67 a 5.02), resultado que no representa una diferencia significativa entre ambas terapias (SIGN 1++).<sup>15</sup>

El ustekinumab parece ser el tratamiento biológico con el mayor tiempo de vida media, comparado con otros biológicos. En una revisión sistemática que incorporó 36 estudios y a 40 000 pacientes con psoriasis, los estudios incluidos fueron de tipo prospectivo y retrospectivo, el tiempo promedio de supervivencia para ustekinumab fue de 38 meses. La tasa de supervivencia anual promedio a 5 años fue de 87%, 78%, 70%, 71% y 51%, respectivamente para cada año. Además, se observó que el ustekinumab tiene una menor

tasa de interrupción del tratamiento, en comparación con el grupo de anti-FNT $\alpha$  (No D, 2017). En una revisión sistemática de estudios de la vida real, el ustekinumab fue asociado con el mayor tiempo de sobrevida en todos los individuos *naïve*.<sup>156</sup>

### **Ustekinumab vs Bimekizumab**

El bimekizumab tiene una mayor eficacia a la semana 16 y una respuesta más rápida a la semana 4 comparada con ustekinumab en pacientes con diagnóstico de psoriasis en placas de moderada a severa.

Se comparó la eficacia mediante PASI 90 e IGA 0/1 y seguridad de bimekizumab con ustekinumab y placebo en un estudio fase 3 aleatorizado doble ciego (BE VIVID) en pacientes con psoriasis en placas de moderada a severa.

El bimekizumab es bien tolerado con un perfil de seguridad consistente con estudios en fase 2.<sup>483</sup>

### **Comparaciones indirectas con otros tratamientos sistémicos biológicos**

En los resultados del metaanálisis en red, el ustekinumab fue significativamente más efectivo para el desenlace PASI 90 que certolizumab (RR 1.42, IC 95%: 1.05 a 1.92) y etanercept (RR 1.77, IC 95%: 1.56 a 2.0) cuando el comparador común fue placebo (SIGN 1-). En el análisis a nivel de medicamentos individuales, todos los biológicos anti-IL-17 (excepto tildrakizumab) y anti-IL-23 fueron significativamente más efectivos en términos de PASI 90 y cuando el comparador común fue placebo (SIGN 1-).<sup>15</sup>

### **Eficacia del ustekinumab en localizaciones de difícil tratamiento**

La evidencia de la eficacia del ustekinumab en áreas de difícil tratamiento proviene de estudios con baja calidad metodológica y con riesgo de sesgo potencial, se ha postulado al ustekinumab como eficaz para el tratamiento de la psoriasis palmoplantar y pustular,<sup>203,204,205,206,207</sup> en la psoriasis ungueal<sup>175,208,209,210,142</sup> y en la psoriasis de piel cabelluda.<sup>211,212</sup>

En un estudio prospectivo con alto riesgo de sesgo, el ustekinumab demostró ser eficaz en la psoriasis palmoplantar a partir de la semana 8 posterior a su administración. A la semana 16, 35% de los pacientes tuvo aclaramiento de las lesiones. A dosis de 90 mg el ustekinumab fue efectivo para controlar la psoriasis palmoplantar.<sup>213</sup> En otro estudio prospectivo de baja calidad metodológica el ustekinumab mostró ser efectivo para mejorar la puntuación de NAPSI, a la semana 16 de tratamiento se presentó mejoría de 42.5%, 86.3% a la semana 28, y de 100.0% a la semana 40.<sup>214</sup>

### **Combinación de ustekinumab con otros tratamientos sistémicos convencionales**

El ustekinumab puede ser combinado con otros tratamientos sistémicos convencionales para mejorar la respuesta clínica.<sup>215</sup> La acitretina ha demostrado ser una opción adecuada para mejorar los resultados clínicos cuando se utiliza con ustekinumab, también la

combinación con MTX ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la psoriasis (SIGN 2++).<sup>127,216</sup> Hay poca información de adecuada calidad acerca de la combinación del ustekinumab con apremilast y ciclosporina (SIGN 2++).<sup>129,215</sup>

Existe la posibilidad de presentar anticuerpos contra ustekinumab en 3.8% a 6% de los pacientes, lo cual se refleja en una baja respuesta clínica (SIGN 2++).<sup>217</sup>

### **¿Qué dicen otras guías de práctica clínica?**

La guía de la AAD de 2019 recomienda el ustekinumab como monoterapia para la psoriasis en placa moderada a grave con dosis de 45 mg SC para personas con peso  $\leq 100$  kg en la semana 0 y en la semana 4 cada 12 semanas.<sup>142</sup> En personas que excedan el peso de 100 kg se recomienda una dosis de 90 mg, al igual que las guías europeas y canadienses.<sup>43</sup><sup>54,51,52</sup> La guía de la AAD también recomienda el uso de ustekinumab como monoterapia para la psoriasis palmoplantar, pustular y eritrodérmica.<sup>142</sup>

Las guías canadienses recomienda escalar la dosis en pacientes que presentan una respuesta pobre, de 45 mg cada 12 semanas a 90 mg cada 8 semanas.<sup>103,52</sup> En la mayoría de los estudios pivotales se hace la mención de evaluar la respuesta en la semana 12, lo que también sugieren algunas guías.<sup>51, 52, 53, 142</sup>

La guía del NICE 2017 recomienda interrumpir el tratamiento con ustekinumab si no se presenta una respuesta adecuada a la semana 16 (PASI 75 o PASI 50 con caída de 5 puntos en la escala de DLQI).<sup>53</sup>



---

### **Recomendaciones para ustekinumab**

---

- **Se recomienda el ustekinumab como monoterapia en adultos con psoriasis en placas de moderada a grave (SIGN A)**
  - **Se recomienda administrar 45 mg SC inicialmente y 45 mg SC 4 semanas después, seguidos de 45 mg SC administrados cada 12 semanas en pacientes que pesan 100 kg o menos; en pacientes que pesan más de 100 kg, se recomienda administrar 90 mg SC inicialmente y 90 mg SC 4 semanas después, seguidos de 90 mg SC administrados cada 12 semanas (SIGN A)**
  - **Se recomienda ajustar la dosis en pacientes que presentan una respuesta inadecuada, pudiendo aumentar la dosis en pacientes < 100 kg a 90 mg SC cada 12 semanas o aumentar la frecuencia de administración en pacientes > 100 kg a 90 mg SC cada 8 semanas (SIGN A)**
  - **Se recomienda considerar su uso como monoterapia para adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que afecta las palmas y plantas, las uñas o la piel cabelluda (SIGN B)**
  - **Se recomienda como opción terapéutica en psoriasis pustulosa y eritrodérmica en adultos (SIGN B)**
  - **Se recomienda como opción en adultos con psoriasis en placas de cualquier gravedad cuando se asocia con artritis psoriásica (SIGN A)**
  - **Se puede recomendar la combinación con tratamientos tópicos para aumentar la eficacia del tratamiento (SIGN C)**
  - **Se puede recomendar la combinación con ciclosporina en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave para mejorar la eficacia del tratamiento (SIGN B)**
-

## Información adicional para inhibidores de IL-12/IL-23

<b>MONITOREO BASAL/MONITOREO GENERAL</b>
- Biometría hemática, perfil metabólico completo
- Radiografía de tórax en casos de prueba de TB positiva
- Interconsulta a médico infectólogo
<b>Prueba de tuberculosis</b>
- Prueba de pretratamiento para TB latente (PPD, QuantiFERON Gold, T-Spot)
<b>Hepatitis</b>
- Pruebas serológicas para hepatitis B y C (Ag HB superficie, Ab anti-HB superficie, Ab anti-HB núcleo y anticuerpos contra hepatitis C)
<b>Prueba de VIH</b>
- La realización de una prueba pretratamiento para el VIH se considera a discreción del médico tratante y depende del riesgo específico del paciente
<b>MONITOREO CONTINUO</b>
- Actualización de historia clínica y examen físico, incluida la detección del cáncer de piel no melanoma
- Detección de efectos adversos
- Las pruebas anuales de TB latente (PPD, T-Spot o QuantiFERON Gold) deben realizarse en pacientes de alto riesgo (p. ej.: pacientes en contacto con personas con TB activa debido a viajes, trabajo o relación familiar, y con condiciones médicas subyacentes)
- Para los pacientes que no están en alto riesgo, la detección debe realizarse a discreción del dermatólogo. Además, el resultado de la prueba QuantiFERON Gold puede seguir siendo positivo después del tratamiento de la TB latente
- Se puede considerar una radiografía de tórax anual
- Biometría hemática con diferencia y perfil metabólico cada 3 meses después del inicio, y si el resultado es normal, cada 6-12 meses a partir de entonces
<b>FRECUENCIA</b>
Las visitas de seguimiento pueden programarse trimestralmente o dos veces al año en función del tiempo de tratamiento, respuesta y tolerabilidad de la medicación
<b>INFECCIONES</b>
<small>BORRADOR</small>
En general, los inhibidores de IL-12 / IL-23 son bien tolerados
La combinación de inhibidores de IL-12 / IL-23 con metotrexato puede aumentar el riesgo de infección
- Las infecciones oportunistas graves (p. ej.: tuberculosis) rara vez se observan en ensayos clínicos o en la práctica diaria
<b>EVENTOS ADVERSOS</b>
- Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y angioedema
<b>DIVERSOS</b>
<b>Embarazo y lactancia</b>
- La seguridad de los inhibidores de IL-12 / IL-23 durante el embarazo y la lactancia es incierta
- Los inhibidores de IL-12 / IL-23 son aceptables para los hombres que intentan concebir con su pareja
<b>CONTRAINDICACIONES</b>
<b>Relativo</b>
- Infección por hepatitis B no tratada
- Historia de malignidad linforreticular
- Infección activa (incluida la tuberculosis) o sepsis. El inicio de la terapia en pacientes con infección activa debe realizarse en consulta con un especialista en enfermedades infecciosas
<b>Absoluto</b>
- Historia de reacción alérgica al agente terapéutico o vehículo
<b>INTERRUPCIÓN TEMPORAL Y REINICIO DE LA TERAPIA</b>
- Presencia de enfermedad febril, especialmente enfermedad que requiere tratamiento. El tratamiento puede reiniciarse después de la resolución completa de los síntomas/signos de infección y la finalización de cualquier curso de antibióticos
- La necesidad de repetir las dosis de carga depende de la gravedad de la enfermedad y del número de dosis omitidas
- Considere repetir las dosis de carga al reiniciar la administración del medicamento si el paciente presenta quemaduras o han transcurrido más de 3-4 vidas medias desde la dosis anterior

**Pregunta 4. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los medicamentos biológicos anti-IL-17 en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave en adultos?**  
(Recomendaciones clínicas - Perspectiva individual – Opciones múltiples)

**Detalles de la pregunta**

**Pacientes:** hombres y mujeres mayores de 18 años de edad con psoriasis moderada y grave (todas las presentaciones).

**Opciones de tratamiento (intervenciones)**

- Brodalumab
- Ixekizumab
- Secukinumab

**Intervención de referencia:** tratamientos sistémicos no biológicos, tratamientos biológicos anti-FNT, tratamientos biológicos anti-IL12/23.

**Comparadores directos:** brodalumab: placebo, ustekinumab. Ixekizumab: placebo, MTX, etanercept, ustekinumab. Secukinumab: placebo, etanercept, ustekinumab.

**Resultados de interés**

- Eficacia y seguridad: PASI 75 y 90, tiempo de respuesta, efectos adversos graves

**Entorno: ambulatorio** (comunitario).

**Perspectiva:** médico especialista en dermatología.

**Puntos que no se incluyen:** manejo de artritis psoriásica.

**Antecedentes**

Los inhibidores de la interleucina-17 incluyen secukinumab (un anticuerpo monoclonal anti-IL-17A IgG1k totalmente humano recombinante), ixekizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-17 inmunoglobulina G4), brodalumab (un anticuerpo monoclonal IgG2 humano que disminuye el efecto receptor de IL-17 por el receptor de IL-17) (Dong 2017; Sbidian E, 2020).

**¿Cuándo iniciar un tratamiento sistémico anti-IL-17 en los pacientes con psoriasis moderada a severa?**

- Cuando la enfermedad sea clasificada como moderada a grave con base en la clasificación de la superficie corporal afectada ( $\geq 10$ ) o mediante el índice de severidad del área psoriásica (PASI  $\geq 10$ ) o por el índice de calidad de vida dermatológica (DLQI  $\geq 10$ )
- Cuando la psoriasis no ha respondido a las terapias sistémicas convencionales incluidas la ciclosporina y MTX. O cuando el paciente es intolerante o están contraindicadas dichas terapias

- Cuando la enfermedad tiene un impacto significativo en la esfera psicológica o social que derive en problemas de ansiedad o depresión
- Cuando la psoriasis se localice y se asocie a discapacidad o insuficiencia funcional, o que la localización de la enfermedad se asocie con altos niveles de angustia para tener un adecuado desenvolvimiento social

### **¿Cómo seleccionar el mejor tratamiento sistémico biológico anti-IL-17 para el tratamiento de la psoriasis?**

Es indispensable asegurar que el paciente se involucre en profundidad en la toma de decisiones al momento de elegir una estrategia terapéutica, exponiendo los riesgos y beneficios con base en el conocimiento de los datos de eficacia y seguridad de las diversas intervenciones farmacológicas. El médico dermatólogo deberá ser el nexo para establecer una adecuada aplicabilidad de la evidencia científica en el paciente, asegurando un grado de cumplimiento terapéutico satisfactorio, estableciendo un manejo multiintervencionista que involucre un seguimiento del régimen dietético y definir en conjunto modificaciones significativas en el estilo de vida de los pacientes, con el fin de alcanzar objetivos específicos de forma realista y efectiva.

El éxito terapéutico al indicar un tratamiento biológico anti-IL-17, se logra conociendo todos los aspectos que rodean al paciente con psoriasis y articulando de manera adecuada el régimen terapéutico a su dinámica de la vida diaria.

Se deberán establecer criterios claros que promuevan un diálogo asertivo entre médico y paciente, por lo cual el dermatólogo deberá tener una actitud personalizada supeditada al tipo de paciente (preferencias, usos y costumbres). Siempre se deben establecer objetivos terapéuticos realistas y plazos concretos para su cumplimiento y, en su caso, definir en qué momento se debe considerar falla del tratamiento en el manejo de la psoriasis. Se debe cumplir con evaluaciones clínicas y de laboratorio antes de iniciar tratamiento con este grupo farmacológico.

### **¿Cuál es la certeza en la evidencia de la eficacia y seguridad del tratamiento sistémico biológico con fármacos anti-IL-17 en los pacientes con psoriasis?**

La evidencia acerca de la eficacia y seguridad del uso de inhibidores de la IL-17 proviene de ensayos clínicos de fase 3 con adecuado diseño metodológico, bajo riesgo de sesgo y confianza en la evidencia de moderada a alta. Hay estudios con seguimiento a largo plazo que demuestran el mantenimiento de la respuesta y la eficacia del uso de los anti-IL-17.

## Brodalumab

Brodalumab		
<b>Mecanismo de acción</b>	Anticuerpo monoclonal recombinante IgG2, se une al receptor A de la IL-17 humana, bloqueando la actividad biológica de las citocinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F, heterodímero IL-17A/F e IL-25	
<b>Indicaciones</b>	Indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa moderada a grave. No hay datos que sugieran un posicionamiento distinto al de los otros inhibidores de IL-17 disponibles: secukinumab e ixekizumab	
<b>Esquema y vía de administración</b>	Dosis recomendada: 210 mg vía subcutánea, administrada en las semanas 0, 1, 2 seguido de una dosis de mantenimiento de 210 mg cada 14 días	
<b>Efectos adversos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infecciones</li><li>• Neutropenia</li><li>• Conducta e ideación suicida</li><li>• Reacción de hipersensibilidad</li></ul>	
<b>Contraindicaciones</b>	Enfermedad inflamatoria intestinal	

El brodalumab es un medicamento que se aprobó en el año 2017 para el tratamiento de la psoriasis en placa moderada a grave por la FDA y, posteriormente, por la EMA durante el mismo año para la misma indicación.

La evidencia acerca de la eficacia y seguridad de este biológico contra placebo proviene de cinco ECA: Lebwohl M, 2015 AMAGINE 2-bajo riesgo de sesgo;<sup>193</sup> Lebwohl M, 2015 AMAGINE 3-bajo riesgo de sesgo;<sup>193</sup> Nakagawa H, 2016-alto riesgo de sesgo;<sup>218</sup> Papp K, 2012-bajo riesgo de sesgo;<sup>220</sup> Papp K, 2016 AMAGINE 1-bajo riesgo de sesgo.<sup>219</sup>

La evidencia clínica clave de la eficacia y seguridad del brodalumab proviene de los tres estudios AMAGINE.

### Brodalumab vs. placebo

El estudio AMAGINE 2 es un ECA de cuatro brazos, doble ciego, multicéntrico y multinacional, en donde se aleatorizaron 1 831 pacientes con una edad promedio de 45 años, 1 258 del sexo masculino. Fueron asignados 610 pacientes al grupo intervención en el cual se administró 140 mg SC de brodalumab dos inyecciones en la semana 0, y después una inyección cada 2 semanas. En el grupo control con activo se asignaron 612 pacientes a dos inyecciones de brodalumab 210 mg SC en la semana 0 y posteriormente 210 mg SC cada 2 semanas. A otro brazo con control activo, fueron asignados 300 pacientes a recibir ustekinumab SC a dosis de 45 mg o 90 mg (dependiendo del peso corporal del paciente) en la semana 0 y en la semana 4 y, posteriormente, cada 12 semanas, mientras que en el brazo placebo fueron asignados 309 pacientes. El desenlace de interés fue PASI 75 evaluado en la semana 12. El estudio tuvo un periodo de seguimiento de 52 semanas; presentó en general bajo riesgo de sesgo, solo en el ítem de reporte selectivo obtuvo alto riesgo de sesgo.<sup>193</sup>

El estudio AMAGINE 3 tuvo un diseño idéntico a AMAGINE 2, es un ECA que aleatorizó a 1 881 pacientes al grupo intervención, cuya edad promedio fue de 46 años, con 1 288 hombres. A la intervención fueron asignados 629 pacientes a brodalumab 140 mg SC dos veces por semana y posteriormente una inyección cada 2 semanas. El grupo control con activo contó con 624 pacientes asignados a brodalumab 210 mg SC dos veces por semana en la semana 0 y posteriormente una inyección cada 2 semanas. En otro brazo de control activo fueron asignados 313 pacientes para recibir ustekinumab 45/90 mg en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 12 semanas. Al placebo fueron asignados 315 pacientes.<sup>193</sup>

En la semana 12 el porcentaje de respuesta fue más alto en las dosis de 210 mg y 120 mg de brodalumab en comparación con placebo (86% y 67%, respectivamente), en los resultados de AMAGINE-2:<sup>193</sup> 85% y 69%, respectivamente, frente a 6% del placebo en los resultados de AMAGINE 3. También se midieron las tasas de respuesta para PASI 100 con 140 mg de brodalumab, fue de 26%, comparado con ustekinumab en el estudio AMAGINE-2 y de 27% en AMAGINE-3.<sup>193</sup>

El estudio AMAGINE 1, a diferencia de los anteriores, comparó solo brodalumab contra placebo. Es un estudio doble ciego en donde se aleatorizaron 661 pacientes cuya edad promedio fue de 46 años y 484 pacientes fueron hombres. Fueron asignados 222 pacientes al grupo intervención la cual consistió en administrar 210 mg SC de brodalumab cada 2 semanas. En el grupo control con activo fueron asignados 219 pacientes a recibir 140 mg SC de brodalumab cada 2 semanas y en el grupo placebo fueron asignados 220 pacientes. El desenlace de interés primario fue PASI 75 evaluado en la semana 12. El estudio en general presentó bajo riesgo de sesgo (poco claro en método de generación de secuencia aleatoria).<sup>219</sup>

Los tres estudios tuvieron un periodo de extensión de etiqueta abierta.

De manera general, el brodalumab fue superior en lograr el desenlace de PASI 75 a las 12 semanas, comparado contra placebo y ustekinumab para ambas dosis de brodalumab (140 mg y 210 mg).

Para el desenlace de PASI 90 con dosis de 210 mg SC de brodalumab, la tasa de respuesta fue más alta en comparación con ustekinumab (70% vs. 49% en AMAGINE 2; 69% vs. 48% en AMAGINE 3).<sup>193</sup>

En la evaluación cuantitativa agrupada del riesgo para cada desenlace cuando se comparó brodalumab contra placebo, se incluyeron los cinco estudios ya mencionados,<sup>193,218,219,220</sup> en donde fueron involucrados 4 109 pacientes para la estimación del riesgo de desenlace de PASI 90, 75. Para el desenlace de PASI 90 la estimación del riesgo fue de *RR* 26.33 (IC 95%: 16.77 a 41.33) a favor de brodalumab, no se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $\chi^2$ : 0%) (SIGN 1++). Para el desenlace de PASI 75 el riesgo para el desenlace fue de *RR*

12.8 (IC 95%: 8.46 a 19.46) a favor del brodalumab, se detectó heterogeneidad moderada entre los estudios ( $I^2$ : 43.93%) (SIGN 2++).<sup>15</sup>

En cuanto el riesgo para EA graves del brodalumab contra placebo, se incluyeron dos estudios involucrando a 3 088 pacientes,<sup>193</sup> no existió diferencia estadísticamente significativa, se estimó un riesgo para el desenlace de  $RR$  1.15 (IC 95%: 1.0 a 1.32), sin heterogeneidad entre los estudios ( $I^2$ : 0%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

La presencia de anticuerpos contra brodalumab es habitual en los pacientes que reciben este tratamiento; sin embargo, no resultan ser neutralizantes y no se ha detectado que modifiquen la respuesta durante el tratamiento (SIGN 1+).<sup>221</sup>

Un desenlace relevante dentro de los EA graves fue relacionado al riesgo eventos adversos psiquiátricos durante el tratamiento con brodalumab; hasta el momento no se han demostrado diferencias en cuanto a riesgo de suicidio, en comparación con placebo (aunque los estudios no se diseñaron para detectar este desenlace). En el análisis de los estudios AMAGINE 1, 2 y 3 no se encuentra relación causal entre el uso de brodalumab y la conducta suicida.<sup>193</sup>

### **Eficacia y seguridad frente a otros tratamientos sistémicos convencionales y sistémicos biológicos**

#### **Brodalumab vs. ustekinumab**

Dentro de las comparaciones directas de la eficacia y seguridad entre brodalumab y ustekinumab fueron incluidos dos estudios involucrando 3 088 pacientes para la estimación de PASI 90, 75 y EA graves.<sup>193</sup> El riesgo para el desenlace de PASI 90 se estimó en  $RR$  1.27 (IC 95%: 1.16 a 1.39) con una diferencia poco significativa a favor del brodalumab, no se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $I^2$ : 0%) (SIGN 1++). Para la respuesta de PASI 75 el riesgo para el desenlace fue de  $RR$  1.1 (IC 95%: 1.04 a 1.17;  $I^2$ : 0%) con una diferencia significativa a favor del brodalumab (SIGN 1++). En cuanto al resultado de EA graves, el riesgo para el desenlace fue de  $RR$  1.51 (IC 95%: 0.64 a 3.56), resultado que no demuestra una diferencia estadísticamente significativa entre ambas terapias; no se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $I^2$ : 0%)(SIGN 1++).<sup>15</sup>

No se han descrito otras comparaciones con el resto de los tratamientos sistémicos convencionales y biológicos.

#### **Comparaciones indirectas con otras terapias sistémicas biológicas**

En los resultados del metaanálisis en red, el brodalumab fue significativamente mejor para el desenlace de PASI 90 que ustekinumab, adalimumab, certolizumab y etanercept, cuando el comparador común fue placebo.<sup>15</sup>

El infliximab, ixekizumab, risankizumab, guselkumab, secukinumab y brodalumab fueron similares en cuanto a la efectividad de generar la respuesta de PASI 90 cuando el comparador común fue placebo (SIGN 1+).<sup>15</sup>

### **Eficacia del brodalumab en zonas de difícil tratamiento**

En un estudio de fase 3 de etiqueta abierta, el cual tuvo un seguimiento de 52 semanas, realizado en pacientes japoneses con psoriasis de presentación poco común, el brodalumab fue significativamente efectivo en los pacientes con psoriasis pustular generalizada, psoriasis eritrodérmica, ungueal y de piel cabelluda. El estudio tuvo moderado riesgo de sesgo (SIGN 1-).<sup>222</sup>

### **Combinación con otras terapias sistémicas**

No se dispone de evidencia en cuanto a la eficacia y seguridad de la combinación de brodalumab con otras terapias sistémicas.

### **¿Qué dicen otras guías de práctica clínica?**

La guía de la ADD recomienda al brodalumab como monoterapia para los adultos con psoriasis en placa y psoriasis pustular, a dosis de 210 mg SC autoadministrado en la semana 0, 1 y 2 y posteriormente 210 mg SC cada 2 semanas.<sup>142</sup> La guía del NICE 2017 recomienda suspender el brodalumab en la semana 12 de haber iniciado el tratamiento si no se presenta una respuesta de PASI 75 o PASI 50.<sup>53</sup>



### **Recomendaciones brodalumab**

- **Se recomienda el brodalumab como opción de tratamiento en monoterapia en adultos con psoriasis en placas de moderada a grave (SIGN A)**
- **Se recomienda el brodalumab a dosis inicial de 210 mg SC en la semana 0, 1 y 2, seguida de 210 mg cada 2 semanas (SIGN A)**
- **Se recomienda como opción terapéutica en adultos con psoriasis pustulosa generalizada (SIGN B)**

## Ixekizumab

### Ixekizumab



<b>Mecanismo de acción</b>	Bloquear la vía de la IL-17A con el objetivo de bloquear la activación y reclutamiento de neutrófilos, apoptosis de los mismos, así como activación de citocinas inflamatorias que llevan a la angiogénesis de las placas de psoriasis
<b>Indicaciones</b>	Psoriasis en placa, moderada a severa, en adultos que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia
<b>Esquema y vía de administración</b>	Su presentación en jeringa prellenada de 80 mg, la fase de inducción comprende una dosis inicial de 160 mg, seguida de 80 mg cada 2 semanas hasta la semana 12 y posteriormente 80 mg cada 4 semanas, por vía subcutánea
<b>Efectos adversos frecuentes</b>	Nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, reacción en el punto de inyección y cefalea
<b>Contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad a ixekizumab o cualquiera de sus excipientes Infecciones activas clínicamente importantes, embarazo, lactancia, menores de 18 años

El ixekizumab es uno de los tratamientos biológicos más eficaces para la psoriasis en placa cuando se compara contra placebo. La información de la eficacia y seguridad del ixekizumab contra placebo proviene de cuatro ECA: Leonardi C, 2012;<sup>223</sup> Gordon K, 2016-UNCOVER 1;<sup>224</sup> Griffiths C, 2015-UNCOVER-2,<sup>146</sup> y Griffiths C, 2015-UNCOVER 3.<sup>146</sup>

#### Ixekizumab vs. placebo

Los estudios UNCOVER son aleatorizados doble ciego, en los cuales se comparó el ixekizumab contra placebo y contra etanercept. En los tres estudios el desenlace de interés primario fue PASI 75 evaluado en la semana 12 de tratamiento. De estos proviene la evidencia clave de eficacia y seguridad del biológico en el tratamiento de la psoriasis.

El UNCOVER-1 es un estudio multicéntrico, multinacional, en el cual se aleatorizaron 1 296 pacientes con una edad promedio de 45 años, 883 fueron hombres. La intervención consistió en asignar a 432 pacientes a ixekizumab 80 mg SC dos veces por semana durante la semana 0 y posteriormente 80 mg SC de manera mensual. Al control fueron asignados 433 pacientes a ixekizumab 80 mg SC, dos veces por semana en la semana 0 y posteriormente 80 mg SC cada 2 semanas. Al placebo fueron asignados 431 pacientes. El estudio tuvo bajo riesgo de sesgo.<sup>224</sup>

El UNCOVER-2 es un estudio de cuatro brazos, en el cual se aleatorizaron 1 224 pacientes con una edad promedio de 45 años, de los cuales 821 fueron del sexo masculino. Se asignaron 347 pacientes a la intervención, la cual fue idéntica a la del estudio UNCOVER 1; en los brazos control se consideraron las mismas intervenciones con el control activo (*n*: 351) y el grupo placebo (*n*: 168). A diferencia de UNCOVER 1, se creó otro brazo, en el cual fueron asignados 358 pacientes a etanercept 50 mg SC dos veces por semana. Este estudio tuvo bajo riesgo de sesgo.<sup>146</sup>

En el UNCOVER-3 fueron aleatorizados 1 346 pacientes con una edad promedio de 46 años, contando con 918 hombres. Fueron asignados 486 pacientes en el brazo intervención, la cual consistió en administrar ixekizumab 80 mg SC dos veces por semana en la semana 0 y posteriormente una aplicación mensual. En el control activo fueron asignados 385 pacientes a recibir ixekizumab 80 mg SC, dos veces por semana en la semana 0 y posteriormente una dosis de 80 mg SC cada 2 semanas. En otro de los brazos fueron asignados 382 pacientes a recibir etanercept 50 mg SC dos veces por semana y al placebo, 193 pacientes. El desenlace de interés primario fue PASI 75 evaluado en la semana 12 de tratamiento. Este estudio presentó bajo riesgo de sesgo.<sup>146</sup>

El ixekizumab fue superior al placebo y a etanercept en los pacientes tratados con ixekizumab SC 80 mg de cada 4 semanas, el porcentaje de respuesta para PASI 75 a las 12 semanas fue de 84.2%; para etanercept, de 53.4%; y para el placebo, de 7.3%.

Para el desenlace de PASI 90, con el esquema de ixekizumab SC 80 mg de manera mensual el porcentaje de respuesta fue de 65.3%; para etanercept, de 25.7%; y para placebo, de 3.1%.

La respuesta para PASI 100 se presentó en 35% de los pacientes tratados con ixekizumab 80 mg SC cada 4 semanas, en 7.3% con etanercept y de 0% con placebo.

En el estudio de Leonardi C et al, de 2012, fueron aleatorizados 142 pacientes con edad promedio de 46 años, de los cuales 81 fueron hombres. En este el placebo fue la intervención. El control fue realizado con activo a través de cuatro diferentes dosis de ixekizumab (10 mg, 25 mg, 75 mg, 150 mg) administradas en la semana 0, 2, 4, 8, 12 y 16. El desenlace de interés primario fue PASI 75 evaluado en la semana 12. El estudio presentó bajo riesgo de sesgo. El porcentaje de respuesta para PASI 75 fue significativamente mayor al placebo a partir de ixekizumab 25 mg SC con 76.7% de los pacientes. Para las dosis de 75 mg y 150 mg el porcentaje de pacientes que presentó el desenlace fue mayor: 82.8% y 82.1%, respectivamente. Respecto del desenlace de PASI 90, el porcentaje de respuesta fue de 71.4% para ixekizumab a dosis de 150 mg, mayor que cuando se comparó con dosis de 75 mg de ixekizumab (58.6%), 25 mg (50%) y con placebo (0%).<sup>223</sup>

Para PASI 100 el porcentaje de respuesta en los grupos de ixekizumab 150 mg y 75 mg (39.3% y 37.9%, respectivamente) fue significativamente mayor que el de placebo (0%).

En el análisis agrupado de los cuatro estudios: Leonardi C, 2012;<sup>223</sup> Gordon K, 2016-UNCOVER 1;<sup>224</sup> Griffiths C, 2015-UNCOVER-2 y Griffiths C, 2015-UNCOVER 3<sup>146</sup> fueron incluidos 3 268 pacientes para la estimación de PASI 90, 75 y EA. Para PASI 90 el riesgo para el desenlace fue de *RR* 53.85 (IC 95%: 15.34 a 189.07) a favor de ixekizumab y se detectó heterogeneidad moderada entre los estudios ( $\chi^2$ : 62.43%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

Para el desenlace de PASI 75 se estimó un riesgo para el desenlace de *RR* 17.14 (IC 95%: 10.45 a 29.1) con una respuesta significativamente a favor de ixekizumab, y se detectó heterogeneidad moderada entre los estudios ( $\hat{\tau}^2$ : 51.95%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

Para el desenlace de riesgo de EA graves cuando se compara ixekizumab contra placebo se presentó un riesgo de *RR* 1.16 (IC 95%: 0.63 a 2.13), lo que indica una diferencia no significativa; no se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $\hat{\tau}^2$ : 0%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

### **Eficacia del ixekizumab contra otros tratamientos sistémicos convencionales y sistémicos biológicos**

#### **Ixekizumab vs. metotrexato**

En cuanto a la eficacia comparativa de ixekizumab contra MTX en pacientes con psoriasis en placas moderada a grave se incluyó un estudio con alto riesgo de sesgo, con 108 pacientes para la estimación del efecto PASI 90, 75 y EA graves.<sup>50</sup> Se presentó un riesgo para PASI 90 de *RR* 2.05 (IC 95%: 1.43 a 2.94) significativamente a favor del ixekizumab (SIGN 1-). Para PASI 75 se estimó un riesgo para el desenlace de *RR* 1.29 (1.06 a 1.56) resultado a favor del ixekizumab (SIGN 1-).<sup>15</sup>

En cuanto al desenlace de EA graves la estimación del riesgo fue de *RR* 1 (IC 95%: 0.06 a 15.58), lo cual muestra una diferencia no significativa entre ambas terapias (SIGN 1-).<sup>15</sup>

#### **Ixekizumab vs. etanercept**

Realizando el análisis cuantitativo del riesgo para el desenlace PASI 90, 75 y EA graves fueron incluidos los estudios UNCOVER 2 y UNCOVER 3 involucrando a 2 236 pacientes.<sup>146</sup> Para PASI 90 se estimó un riesgo para el desenlace de *RR* 2.98 (IC 95%: 2.24 a 3.98), a favor de ixekizumab, con heterogeneidad significativa entre los estudios ( $\hat{\tau}^2$ : 75.62%). Para el desenlace de PASI 75, se obtuvo un riesgo para el desenlace de *RR* 1.79 (IC 95%: 1.43 a 2.34) con heterogeneidad significativa entre los estudios ( $\hat{\tau}^2$ : 87.06%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

El riesgo para EA graves incluyó también la combinación de los resultados UNCOVER 2 y 3<sup>146</sup> incluyendo 2 236 pacientes con riesgo para el desenlace de *RR* 1.07 (IC 95%: 0.55 a 2.06), sin diferencia estadísticamente significativa entre ambas terapias biológicas; no se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $\hat{\tau}^2$ : 0%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

#### **Ixekizumab vs. ustekinumab**

En la evaluación cuantitativa del riesgo para el desenlace de PASI 90, 75, y EA entre ixekizumab y ustekinumab se incluyó un estudio con bajo riesgo de sesgo el cual involucraba 302 pacientes.<sup>202</sup> Para PASI 90 se estimó un riesgo para el desenlace de *RR* 1.73 (IC 95%: 1.41 a 2.12) a favor de ixekizumab. Para el desenlace de PASI 75 el riesgo fue estimado en *RR* 1.24 (IC 95%: 1.09 a 1.41), resultado estadísticamente significativo a favor del ixekizumab (SIGN 1++).<sup>15</sup>

El riesgo de EA graves cuando se comparó a ixekizumab y ustekinumab el riesgo para el desenlace fue de *RR* 1.83 (IC 95%: 0.67 a 5.02), lo que indica que no hay diferencia entre ambos biológicos (SIGN 1++).<sup>15</sup>

### **Comparaciones indirectas con otras terapias sistémicas biológicas**

En los resultados del metaanálisis en red, para el desenlace de PASI 90 mostraron que ixekizumab no presentó diferencias significativas en comparación con infliximab, risankizumab y guselkumab cuando el comparador común fue placebo (SIGN 1-).<sup>15</sup>

El ixekizumab fue significativamente superior al adalimumab y certolizumab en términos de PASI 90 cuando el comparador común fue placebo (SIGN 1-).<sup>15</sup>

En los resultados del ranking a nivel de agente biológico individual el ixekizumab (*RR* 28.12, IC 95%: 23.17 a 34.12, SUCRA 88.3) fue la segunda mejor opción para lograr el desenlace de PASI 90 por detrás de infliximab, cuando el comparador común fue placebo.<sup>15</sup>

Para el desenlace PASI 75, los datos arrojados en el ranking a nivel de biológico individual sugieren firmemente que el ixekizumab (*RR* 13.42, IC 95%: 10.93 a 16.48, SUCRA 86.4) fue el mejor tratamiento en comparación con el resto de biológicos, cuando el comparador común fue placebo (SIGN 1-).<sup>15</sup>

El análisis del metaanálisis en red para EA graves no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las comparaciones indirectas, tomando como comparador común al placebo (SIGN 1-).<sup>15</sup>

Existe la posibilidad de que se generen anticuerpos contra ixekizumab, los cuales pueden estar asociados con una reducción en la eficacia.<sup>221</sup>

### **Eficacia del ixekizumab en zonas de difícil tratamiento**

El ixekizumab fue eficaz en el tratamiento de otras formas de psoriasis de difícil tratamiento, como la psoriasis palmoplantar, eritrodérmica, pustular y de piel cabelluda. Los datos del estudio UNCOVER y el estudio de Leonardi C et al, de 2020, respaldan estas conclusiones.<sup>224,146,223</sup>

En un ECA de fase 2 el cual aleatorizó a 142 pacientes, la respuesta del ixekizumab en psoriasis de piel cabelluda fue PSSI de -16.3 (75.3%), -11.6 (83.7%) y -18.2 (82.2%) para las dosis 25 mg, 75 mg y 150 mg, respectivamente. Los pacientes con psoriasis ungueal asignados a 75 mg y 150 mg de ixekizumab tuvieron mejoras significativas respecto a la medición basal de NAPSI, cuando se comparó contra placebo, que fue de -26.3 (63.89%) y -23.1 (52.6%) respectivamente, mientras que con placebo la respuesta fue de -1.7 (0.4%). En la semana 48 de seguimiento, 78% de los pacientes con psoriasis en piel cabelluda y 51% de pacientes con psoriasis ungueal presentaron resolución completa de las lesiones. El estudio tuvo moderado riesgo de sesgo (SIGN 1+).<sup>225</sup>

El ixekizumab demostró ser eficaz en la psoriasis genital; este resultado proviene de un ECA en el cual se evaluó el efecto del ixekizumab a las 12 semanas de tratamiento, este estudio tuvo moderado riesgo de sesgo (SIGN 1+).<sup>226</sup>

#### **Combinación con otras terapias sistémicas convencionales**

No hay estudios que evalúen la eficacia y seguridad de la combinación de ixekizumab con otras terapias sistémicas convencionales.

#### **¿Qué dicen otras guías de práctica clínica?**

La guía de la AAD recomienda al ixekizumab como monoterapia en el tratamiento de la psoriasis en placa moderada a severa, iniciando con una dosis de 160 mg SC y posteriormente 80 mg en las semanas 2, 4, 6, 8 y 12 y una dosis de mantenimiento de 80 mg SC cada 4 semanas. Esta misma guía recomienda al ixekizumab como monoterapia para la psoriasis de piel cabelluda, ungueal, eritrodérmica y pustular.<sup>142</sup> La guía del NICE para el uso de ixekizumab recomienda su uso para adultos con psoriasis en placa con PASI  $\geq 10$ , que no responden a las terapias convencionales sistemáticas y recomienda suspender el tratamiento cuando no se presenta una respuesta adecuada a la semana 12 de tratamiento.<sup>53</sup>



---

### **Recomendaciones ixekizumab**

---

- **Se recomienda al ixekizumab como una opción de tratamiento en monoterapia para pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave (SIGN A)**
  - **Se recomienda administrar una dosis inicial de 160 mg SC, seguida de 80 mg en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12. Con una dosis de mantenimiento de 80 mg SC cada 4 semanas (SIGN A)**
  - **Se recomienda el ixekizumab como opción terapéutica en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que afecte la piel cabelluda o las uñas (SIGN A)**
  - **Se recomienda como opción terapéutica en pacientes con psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustulosa generalizada y psoriasis genital (SIGN A)**
-

## Secukinumab

Secukinumab		
<b>Mecanismo de acción</b>	Anticuerpo de tipo IgG1/k monoclonal, íntegramente humano, se une selectivamente y neutraliza una citoquina proinflamatoria, la interleuquina 17A (IL-17A). Actúa dirigiéndose a IL-17A e inhibe su interacción con el receptor de IL-17, que se encuentra en varios tipos de células, incluidos los queratinocitos	
<b>Indicaciones</b>	Indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos	
<b>Esquema y vía de administración</b>	La dosis recomendada es de 300 mg de secukinumab por inyección subcutánea, que se administra inicialmente en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y luego mensualmente, durante la fase de mantenimiento. Cada dosis de 300 mg se administra de forma repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg	
<b>Efectos adversos frecuentes</b>	Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son las infecciones de vías respiratorias altas (con mayor frecuencia rinofaringitis y rinitis) y en algunas ocasiones candidiasis oral mucocutánea	
<b>Contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes Infecciones activas clínicamente importantes, p.ej.: tuberculosis activa Embarazo y lactancia Menores de 18 años de edad Se debe ser cauteloso en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria	

La eficacia y seguridad del secukinumab ha sido comparada contra placebo en ocho ECA: Blauvelt A, 2015-FEATURE;<sup>227</sup> Langley R, 2014-ERASURE;<sup>147</sup> Langley R, 2014-FIXTURE;<sup>147</sup> Papp K, 2013;<sup>228</sup> Paul C, 2015-JUNCTURE;<sup>229</sup> Reich K, 2015;<sup>230</sup> Reich K, 2018-TRANSFIGURE<sup>231</sup> y Rich P, 2013.<sup>232</sup> En general, los estudios tuvieron un bajo riesgo de sesgo.

### Secukinumab vs. placebo

Dentro de los estudios clave para eficacia y seguridad del secukinumab comparado contra placebo se encuentran los estudios FEATURE, ERASURE, FIXTURE y JUNCTURE, los cuales tuvieron diseños similares. Los pacientes fueron estratificados por el peso corporal, localización geográfica y aleatorizados a recibir secukinumab 300 mg o 150 mg o placebo. El secukinumab fue administrado en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, posteriormente cada 4 semanas. El desenlace primario fue PASI 75 evaluado en la semana 12 de tratamiento. Se tuvo un periodo de seguimiento de hasta 156 semanas en los estudios JUNCTURE y FEATURE. El estudio FIXTURE tuvo un brazo que comparó a secukinumab contra etanercept a dosis de 50 mg SC dos veces por semana y posteriormente una vez por semana. El estudio SCULPTURE fue de no inferioridad, comparó dos regímenes de dosificación de secukinumab evaluando la respuesta en pacientes con retratamiento y en los que presentaban recaída.<sup>233</sup>

En la valoración cuantitativa de los resultados obtenidos a través del metaanálisis de las comparaciones directas entre secukinumab y placebo, el secukinumab fue

significativamente superior al placebo; esta respuesta fue consistente para los desenlaces PASI 90, PASI 75 y EA graves.

Para estimar el riesgo de PASI 90, 75 y EA graves fueron incluidos ocho ECA: Blauvelt A, 2015-FEATURE;<sup>227</sup> Langley R, 2014-ERASURE;<sup>147</sup> Langley R, 2014-FIXTURE;<sup>147</sup> Papp K, 2013;<sup>228</sup> Paul C, 2015-JUNCTURE;<sup>229</sup> Reich K, 2015;<sup>230</sup> Reich K, 2018-TRANSFIGURE;<sup>231</sup> Rich P, 2013<sup>228</sup> que en conjunto agruparon a 2 905 pacientes. Para PASI 90 se presentó un riesgo para el desenlace de *RR* 27.47 (IC 95%: 16.81 a 47.71) resultado a favor de secukinumab, no se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $I^2$ : 0%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

Respecto al riesgo para el desenlace PASI 75, se obtuvo una estimación de *RR* 15.22 (IC 95%: 11.05 a 21.01) a favor del secukinumab, no se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $I^2$ : 0.93%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

En la comparación de secukinumab contra placebo para el desenlace de EA graves, el riesgo para el desenlace fue de *RR* 1.09 (IC 95%: 0.63 a 1.89), que representa una diferencia no significativa entre ambas terapias, no se detectó heterogeneidad entre los ocho estudios ( $I^2$ : 0%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

El secukinumab administrado cada mes sin interrupción durante la fase de mantenimiento presentó una respuesta adecuada en los pacientes durante 52 semanas de seguimiento (SIGN 1++).<sup>227,233,234, 235</sup>

Se ha informado la presencia de anticuerpos durante el tratamiento de secukinumab en múltiples ECA; sin embargo, se notificó en pocos casos (0.4% de los pacientes) y no se asoció a una pérdida de la eficacia del tratamiento.<sup>221</sup>

### **Eficacia y seguridad del secukinumab en comparación con otras terapias sistémicas convencionales y sistémicas biológicas**

#### **Secukinumab vs. etanercept**

Para evaluar el desenlace de PASI 90, 75 y EA graves en la comparación entre secukinumab contra etanercept fue incluido un estudio que involucró a 980 pacientes.<sup>147</sup> El riesgo para PASI 90 fue de *RR* 2.32 (IC 95%: 1.85 a 2.92) a favor de secukinumab (1++). Para PASI 75 el riesgo para el desenlace fue de *RR* 1.64 (IC 95%: 1.44 a 1.88) (SIGN 1++). No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto al riesgo de EA serios entre ambos biológicos (*RR* 1, IC 95%: 0.41 a 2.82) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

#### **Secukinumab vs. ustekinumab**

En los estudios CLARITY y CLEAR ambos con bajo riesgo, se comparó la eficacia y seguridad del secukinumab contra ustekinumab. Para la estimación del riesgo para el desenlace de PASI 90, 75 y EA graves fueron incluidos ambos estudios involucrando 1 778 pacientes.<sup>198,199</sup> Para PASI 90 se estimó un riesgo para el desenlace de *RR* 1.4 (IC 95%: 1.3

a 1.5) significativo a favor de secukinumab; no se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $I^2: 0\%$ ). El riesgo estimado para PASI 75 fue  $RR\ 1.14$  (IC 95%: 1.1 a 1.19) significativo a favor de secukinumab (SIGN 1++).<sup>15</sup>

En el análisis de riesgo de EA graves no existió diferencia estadísticamente significativa entre secukinumab y ustekinumab con  $RR\ 1.26$  (IC 95%: 0.7 a 2.3), sin heterogeneidad entre los estudios ( $I^2: 0\%$ ). (SIGN 1++).<sup>15</sup>

### **Comparaciones indirectas con otros tratamientos sistémicos biológicos**

En los resultados del metaanálisis en red, en el análisis a nivel individual de fármacos, el secukinumab fue significativamente más efectivo para el desenlace de PASI 90 que adalimumab y certolizumab, cuando el comparador común fue placebo (SIGN 1-).<sup>15</sup>

El secukinumab fue una de las mejores opciones para el desenlace PASI 90, muy similar con la respuesta de infliximab, ixekizumab, risankizumab, guselkumab y brodalumab cuando se tiene como comparador común al placebo (SIGN 1-).<sup>15</sup>

En el metaanálisis en red, para el desenlace de PASI 75 el secukinumab ( $RR\ 13.05$ , IC 95%: 10.57 a 16.11, SUCRA 83.6) fue la segunda mejor opción de tratamiento, justo después de ixekizumab, cuando se tuvo a placebo como comparador común (SIGN 1-).<sup>15</sup>

### **Eficacia del secukinumab en zonas de difícil tratamiento**

En estudios de reanálisis de los ECA ERASURE, FIXTURE y JUNCTURE se analizó el efecto del secukinumab en el subgrupo de pacientes con psoriasis de piel cabelluda; se demostró una alta eficacia para la mejoría clínica en este tipo de pacientes con un perfil de seguridad aceptable (SIGN 1+).<sup>236</sup> También hay información (aunque con alto riesgo de sesgo) en la cual se indica que el secukinumab es eficaz en la psoriasis pustular generalizada, ungueal, palmoplantar y eritrodérmica (SIGN 2+).<sup>236,237,238,239,142</sup>

En datos provenientes de un ECA con bajo riesgo de sesgo se evaluó la eficacia y seguridad del secukinumab en pacientes con psoriasis palmoplantar evaluando la respuesta clínica en la semana 16. El índice de severidad del área de la psoriasis palmoplantar se redujo significativamente con secukinumab a dosis de 300 mg SC, comparado con 150 mg SC y placebo. El perfil de seguridad fue adecuado.<sup>235</sup>

### **Combinación de secukinumab con otras terapias sistémicas convencionales**

No se encontró evidencia del uso combinado de secukinumab con otras terapias sistémicas convencionales.

### **¿Qué dicen otras guías de práctica clínica?**

La guía de la AAD recomienda el uso de secukinumab como monoterapia en pacientes con psoriasis en placa moderada a severa, a dosis inicial de 300 mg SC en la semana 0, 1, 2, 3

y 4 seguido de 300 mg cada 4 semanas. Recomienda también su uso en otro tipo de psoriasis, como la de piel cabelluda y cuello, ungueal, palmoplantar, pustular y eritrodérmica.<sup>142</sup>

La guía del NICE de 2017 recomienda el uso de secukinumab en pacientes con PASI  $\geq 10$  y DLQI  $\geq 10$  y en el caso de que las terapias sistémicas convencionales estén contraindicadas, presenten fallas en el control o que no toleren el tratamiento.<sup>53</sup>

Las guías europeas recomiendan al secukinumab como terapia de primera línea con base en factores individuales y regulaciones sanitarias regionales.<sup>43,54,240,241</sup>

BORRADOR



---

### *Recomendaciones para secukinumab*

---

---

- *Se recomienda el secukinumab como opción terapéutica en pacientes con psoriasis de moderada a grave (SIGN A)*
  - *Se recomienda una dosis inicial de 300 mg SC en la semana 0, 1, 2, 3 y 4, con una dosis de mantenimiento de 300 mg SC cada 4 semanas (SIGN A)*
  - *Se recomienda el secukinumab en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que afecta la piel cabelluda y cuello, así como en la psoriasis ungueal (SIGN B)*
  - *Se recomienda como opción terapéutica en pacientes con psoriasis en placa moderada a grave con afectación palmoplantar (SIGN C)*
  - BORRADOR  
*Puede recomendarse como opción de monoterapia en adultos con pustulosis palmoplantar de moderada a grave (SIGN C)*
  - *Se recomienda el secukinumab en pacientes con psoriasis eritrodérmica (SIGN C)*
-

## Información adicional de los inhibidores anti-IL-17

<b>MONITOREO BASAL/MONITOREO GENERAL</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Biometría hemática, perfil metabólico completo</li><li>- Radiografía de tórax para diagnóstico de TB</li><li>- Interconsulta con médico infectólogo para los diferentes casos</li></ul>
<b>Prueba de tuberculosis</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Prueba pretratamiento para TB latente (PPD o QuantiFERON-TB Gold (QFTGIT)</li></ul>
<b>Hepatitis</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Pruebas serológicas para hepatitis B y C (Ag HB superficie, Ab anti-HB superficie, Ab anti-HB núcleo y pruebas de anticuerpos contra hepatitis C)</li></ul>
<b>Prueba de VIH</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- La realización de la prueba pretratamiento para el VIH debe considerarse a discreción del médico tratante y depende del paciente específico</li></ul>
<b>Historial médico</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Evaluar el historial de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) antes de comenzar la administración de un inhibidor anti-IL-17</li></ul>
<b>MONITOREO CONTINUO</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Historial periódico y examen físico, incluida la detección del cáncer de piel no melanoma</li><li>- Evaluación de infecciones específicas</li><li>- Exacerbación o desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal</li><li>- Las pruebas anuales de TB latente (PPD, T-Spot o QuantiFERON Gold) deben realizarse en pacientes de alto riesgo (p. ej.: pacientes en contacto con personas con TB activa debido a viajes, trabajo o por relación familiar, y en pacientes con condiciones médicas seleccionadas)</li><li>- Para los pacientes que no están en alto riesgo, la detección debe realizarse a discreción del dermatólogo</li><li>- Además, el resultado de la prueba QuantiFERON Gold puede seguir siendo positivo después del tratamiento de la TB latente</li><li>- Se puede considerar una radiografía de tórax anual</li><li>- Se recomienda una evaluación periódica de la ideación suicida para pacientes tratados con brodalumab, puede requerir visitas de seguimiento más frecuentes y evaluación en conjunto por psiquiatría</li></ul>
<b>FRECUENCIA</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Las visitas de seguimiento pueden programarse trimestralmente o dos veces al año en función del tiempo de tratamiento, respuesta y tolerabilidad de la medicación</li><li>- Se recomienda evaluación periódica de la ideación suicida para pacientes tratados con brodalumab y puede requerir visitas de seguimiento más frecuentes</li></ul>
<b>EFECTOS ADVERSOS</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Se han producido casos raros de aumento de las transaminasas hepáticas con secukinumab</li><li>- También existe un pequeño riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal con fármacos anti-IL-17</li><li>- Se han notificado casos raros de neutropenia con inhibidores de IL-17</li><li>- Se han observado casos de hepatotoxicidad</li><li>- Casos de ideas suicidas y suicidios consumados se han producido durante el tratamiento con brodalumab. Por lo tanto, los médicos deben recetar brodalumab a través de un programa restringido bajo una evaluación de riesgos y estrategia de mitigación</li><li>- En general, los inhibidores de IL-17 son bien tolerados</li><li>- El tratamiento con inhibidores de IL-17 se asocia con un mayor riesgo de infección, particularmente riesgo de infección por <i>Candida</i> mucocutánea. La combinación de inhibidores de IL-17 con metotrexato puede aumentar el riesgo de infección</li></ul>
<b>REACCIÓN EN EL LUGAR DE INYECCIÓN</b>
El uso de ixekizumab puede causar dolor en el sitio de inyección y reacción en el sitio de inyección (hasta 20%)
Leve: reacción pruriginosa
Moderada a severa: eritema macular a placas anulares eritematosas
<b>CONTRAINDICACIONES</b>
<b>Relativo</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Historial de enfermedad inflamatoria intestinal activa reciente</li><li>- Presencia de ideación suicida en pacientes tratados con brodalumab</li><li>- Comportamiento suicida reciente o antecedentes de ideación suicida en pacientes tratados con brodalumab</li></ul>
<b>Absoluto</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Historia de reacción alérgica a los agentes terapéuticos o al vehículo</li><li>- Brodalumab y secukinumab están contraindicados en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal</li></ul>
<b>INTERRUPCIÓN TEMPORAL Y REINICIO DE LA TERAPIA</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Presencia de enfermedad febril, especialmente enfermedad que requiere tratamiento con antibióticos. El tratamiento puede reiniciarse después de completar resolución de los síntomas/signos de infección y la finalización de cualquier curso de antibiótico</li><li>- La necesidad de repetir las dosis de carga al reiniciar la administración del medicamento depende de la gravedad de la enfermedad y la cantidad de dosis omitidas</li></ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Considere repetir las dosis al reiniciar la administración del medicamento si el paciente presenta quemaduras o si han transcurrido 3-4 vidas medias desde la dosis anterior</li> </ul>
<b>EMBARAZO Y LACTANCIA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- No hay estudios sobre el embarazo humano</li> <li>- Los estudios en animales con secukinumab no han mostrado daño al feto en desarrollo</li> <li>- Los estudios en animales con ixekizumab a dosis más altas que las recomendadas no han mostrado daño al feto en desarrollo, pero se observaron mayores muertes neonatales</li> <li>- Los estudios en animales con brodalumab a dosis más altas que las recomendadas no han mostrado daño al feto en desarrollo</li> <li>- Todos los inhibidores de IL-17 son probablemente aceptables para los hombres que intentan concebir con su pareja</li> <li>- No se ha estudiado la presencia de inhibidores de IL-17 en la leche humana excretada</li> </ul>
<b>ARTRITIS PSORIÁSICA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Secukinumab e ixekizumab también son eficaces y están aprobados por la FDA para el tratamiento de artritis psoriásica</li> </ul>

## **Pregunta 5. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los medicamentos biológicos anti-IL-23 en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave en adultos?**

(Recomendaciones clínicas - Perspectiva individual – Opciones múltiples)

### **Detalles de la pregunta**

**Pacientes:** hombres y mujeres mayores de 18 años de edad con psoriasis moderada y grave (todas las variantes).

#### **Opciones de tratamiento (intervenciones)**

- Guselkumab
- Mirikizumab
- Risankizumab
- Tildrakizumab

**Intervención de referencia:** tratamientos sistémicos no biológicos, tratamientos biológicos anti-FNT, anti-IL12/23 y anti-IL-17.

**Comparadores directos:** guselkumab: placebo, adalimumab. Mirikizumab (estudios aun en marcha). Risankizumab: placebo, ustekinumab, adalimumab. Tildrakizumab: placebo, etanercept.

### **Resultados de interés**

- Eficacia y seguridad: PASI 75 y PASI 90, tiempo de respuesta, efectos adversos graves

**Entorno: ambulatorio** (comunitario).

**Perspectiva:** médico especialista en dermatología.

**Puntos que no se incluyen:** manejo de artritis psoriásica.

### **Antecedentes**

Se ha demostrado que la inhibición selectiva de la IL-23 da como resultado una respuesta rápida de las lesiones en los pacientes con la psoriasis. También se ha demostrado su superioridad en los ensayos comparativos con etanercept (tildrakizumab), adalimumab (guselkumab) y ustekinumab (risankizumab). En algunos casos, el porcentaje de respuesta suele ser estadísticamente superior y significativa a los inhibidores de IL-17.<sup>114,120,200</sup>

La alta tasa de eficacia de los inhibidores de la IL-23 (principalmente guselkumab y risankizumab) probablemente esté relacionada con el efecto ascendente sobre la vía de la citocina IL-23/IL-17. La IL-23 desencadena una acción clave en el desarrollo, crecimiento y actividad de los linfocitos Th/Tc17 y estimula la expresión de múltiples citocinas; así, su inhibición reduce la expresión tanto de la IL-17A como de otras citocinas, como la IL-17F, la IL-21 y la IL-22, que también intervienen en la patogenia de la psoriasis, aunque en menor medida. A esto hay que añadir que la diana IL-23p19 evita los efectos derivados de la acción sobre el eje IL-12/Th1, como los que se observan con los inhibidores de la p40 (por ejemplo, ustekinumab). La inhibición de IL-12 puede incluso tener un efecto negativo en el tratamiento de la psoriasis, como se muestra en un modelo de imiquimod de ratón, en el que se ha demostrado que IL-12 ejerce una función reguladora mediante la inhibición de una IL-17 dirigida al linaje de células T  $\delta\gamma$  e iniciando un programa de transcripción protectora que limita la inflamación de la piel a través de la señalización del receptor de la IL-12 en los queratinocitos.<sup>242,243,244</sup>

Además, a diferencia de otros agentes biológicos, bloquear la actividad de IL-23 puede estar asociado con una respuesta clínica prolongada y sostenida.<sup>200</sup> En dos ECA recientes con risankizumab a dosis única se observó que algunos pacientes obtuvieron respuestas terapéuticas a relativamente largo plazo.<sup>200</sup> Es de llamar la atención el mantenimiento de la respuesta clínica tras la interrupción del fármaco; esta respuesta se asoció con la supresión continua de la IL-17A, la IL-17F y la IL-22, mientras que la pérdida de respuesta se relacionó con niveles elevados de estas citocinas circulantes.<sup>120</sup>

Esta respuesta clínica a largo plazo puede ser explicada en parte por la promoción de la transdiferenciación de las células Th17 a célula T reguladora, que restaura una función de célula T reguladora alterada (revelada por los niveles relativamente altos de ARNm de la PoxP3 [*forkhead box protein 3*] en muestras de biopsias postratamiento obtenidas de pacientes tratados con risankizumab, así como por el intenso efecto del bloqueo ascendente del eje IL-23/IL-17, que dificulta la supervivencia o el cambio fenotípico de las células Th/Tc-17 patógenas, lo que reduce la expresión de numerosas citocinas proinflamatorias que dependen de la IL-23 (IL-17A, IL-17F, IL-21, e IL-22).<sup>242,243,244,245,220</sup>

Los inhibidores selectivos de la IL-23, sobre todo guselkumab y risankizumab, han mostrado, a dosis adecuadas (cada 8 o 12 semanas, respectivamente), tasas excepcionales de aclaramiento completo o casi completo y, hasta el momento, un perfil de seguridad aceptable, sin los efectos adversos de los inhibidores del FNT- $\alpha$  sobre el sistema inmune, ni los ejercidos por el ustekinumab en el eje IL-12/Th1, ni los efectos secundarios de los inhibidores de la IL-17. Además, en algunos pacientes, la remisión a largo plazo de la actividad psoriásica puede empezar a ser considerada como una posibilidad.<sup>243</sup>

### **¿Cuándo iniciar un tratamiento sistémico anti-IL-23 en los pacientes con psoriasis moderada a severa?**

- Cuando la enfermedad sea moderada a grave con base en la clasificación de la superficie corporal afectada ( $\geq 10$ ) o mediante el índice de severidad del área psoriásica (PASI  $\geq 10$ ) o por el índice de calidad de vida dermatológica (DLQI  $\geq 10$ )
- Cuando la psoriasis no ha respondido a las terapias sistémicas convencionales, incluidas la ciclosporina y MTX. O cuando el paciente es intolerante o están contraindicadas dichas terapias
- Cuando la enfermedad tiene un impacto significativo en la esfera psicológica o social que derive en problemas de ansiedad o depresión
- Cuando la psoriasis se localice y se asocie a discapacidad o insuficiencia funcional, o que la localización de la enfermedad se asocie con altos niveles de angustia para tener un adecuado desenvolvimiento social

### **¿Cómo seleccionar el mejor tratamiento sistémico biológico anti-IL-23 para el tratamiento de la psoriasis?**

Es indispensable asegurar que el paciente se involucre en profundidad en la toma de decisiones al momento de elegir una estrategia terapéutica, exponiendo los riesgos y beneficios con base en el conocimiento de los datos de eficacia y seguridad de las diversas intervenciones farmacológicas. El médico dermatólogo deberá ser el nexo para establecer una adecuada aplicabilidad de la evidencia científica en el paciente, asegurando un grado de cumplimiento terapéutico satisfactorio, estableciendo un manejo multiintervencionista que involucre un seguimiento del régimen dietético y definir en conjunto modificaciones significativas en el estilo de vida de los pacientes, con el fin de alcanzar objetivos específicos de forma realista y efectiva.

El éxito terapéutico al indicar un tratamiento biológico anti-IL-23, se logra conociendo todos los aspectos que rodean al paciente con psoriasis y articulando de manera adecuada el régimen terapéutico a su dinámica de la vida diaria.

Se deberán establecer criterios claros que promuevan un diálogo asertivo entre médico y paciente, por lo cual el dermatólogo deberá tener una actitud personalizada supeditada al tipo de paciente (preferencias, usos y costumbres). Siempre se deben establecer objetivos terapéuticos realistas y plazos concretos para su cumplimiento y, en su caso, definir en qué momento se debe considerar falla del tratamiento en el manejo de la psoriasis. Se debe cumplir con evaluaciones clínicas y de laboratorio antes de iniciar tratamiento con este grupo farmacológico.

**¿Cuál es la certeza en la evidencia de la eficacia y seguridad del tratamiento sistémico biológico con medicamentos anti-IL-23 en el tratamiento de la psoriasis?**

La evidencia acerca de la eficacia y seguridad de los IL-23, proviene de ECA con adecuado diseño metodológico y bajo riesgo de sesgo. Sin embargo, los estudios son escasos y con corto seguimiento dado el reciente reconocimiento del papel de este grupo farmacológico en el tratamiento de la psoriasis. Los datos preliminares de los estudios de fase 2 y 3 muestran resultados prometedores respecto de su eficacia y seguridad a corto plazo. Sin embargo, se requieren estudios a largo plazo con un mayor número de muestra y evidencia de la práctica diaria (estudios de la vida real) para confirmar estas aseveraciones.

BORRADOR

## Guselkumab

Guselkumab		
<b>Mecanismo de acción</b>	Guselkumab es un anticuerpo IgG1λ monoclonal humano que se une selectivamente a la subunidad p19 de la interleucina 23 (IL-23) e inhibe su interacción con el receptor IL-23. IL-23 es una citocina natural, que está implicada en respuestas inflamatorias e inmunes normales. Guselkumab inhibe la liberación de citocinas y de quimiocinas proinflamatorias	
<b>Indicaciones</b>	Guselkumab está indicado para el tratamiento de adultos con psoriasis en placa moderada a grave y en el tratamiento de la artritis psoriásica activa	
<b>Esquema y vía de administración</b>	Guselkumab se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada es de 100 mg en la semana 0, semana 4 y en adelante, cada 8 semanas	
<b>Efectos adversos frecuentes</b>	Infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea, reacciones en el sitio de la inyección	
<b>Contraindicaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipersensibilidad a guselkumab o a cualquiera de los componentes de la fórmula</li><li>• Embarazo y lactancia</li><li>• Menores de 18 años de edad</li><li>• Infecciones activas clínicamente importantes (p.ej.: tuberculosis activa)</li></ul>	

La eficacia y seguridad del guselkumab contra placebo ha sido investigada en múltiples ECA: Blauvelt A, 2017-VOYAGE 1-bajo riesgo de sesgo;<sup>114</sup> Gordon K, 2015 X-PLORE-moderado riesgo de sesgo;<sup>118</sup> NCT02905331-ORION-bajo riesgo de sesgo;<sup>246</sup> Ohtsuki M, 2018-bajo riesgo de sesgo;<sup>247</sup> Reich K, 2017 VOYAGE 2-bajo riesgo de sesgo.<sup>120</sup>

### Guselkumab vs. placebo

El estudio VOYAGE es un ECA doble ciego, controlado por activo y placebo, multicéntrico y multinacional. Fueron aleatorizados 837 pacientes con una edad promedio de 44 años, 608 fueron hombres. La intervención consistió en asignar a 334 pacientes a guselkumab 100 mg SC en la semana 0 y 4, posteriormente 100 mg SC cada 8 semanas. Se asignaron 329 al control activo, a los cuales se les administró adalimumab 80 mg en la semana 0, posteriormente 40 mg en la semana 1 y posteriormente 40 mg cada 2 semanas; en el brazo placebo fueron asignados 174 pacientes. El desenlace de interés primario fue PASI 90, el cual se evaluó en la semana 16. El estudio fue evaluado con bajo riesgo de sesgo.

El estudio VOYAGE 2 es un ECA idéntico en cuanto a diseño a VOYAGE 1 hasta la semana 24, en donde cambió durante las semanas 24 a 48. La intervención incluyó a 496 pacientes asignados a guselkumab; 248 pacientes fueron asignados a adalimumab y 248, a placebo. VOYAGE 2 tuvo bajo riesgo de sesgo.<sup>114,120</sup>

El ECA X-PLORE es un estudio con menor número de población que los estudios VOYAGE. En el estudio X-PLORE se compararon diferentes dosis de guselkumab; fueron aleatorizados 298 pacientes con edad promedio de 47 años, 207 fueron del sexo masculino.

La intervención fue asignada a 41 pacientes a los que se les administró guselkumab 5 mg SC en la semana 0, 4 y 16. El control activo consistió en asignar a los pacientes bajo el mismo esquema de temporalidad a diferentes dosis de guselkumab; 15 mg (*n*: 41), 50 mg (*n*: 42), 100 mg (*n*: 42) y 200 mg (*n*: 42). También fueron asignados 43 pacientes a recibir adalimumab 40 mg, dos inyecciones en la semana 0, una inyección en la semana 1 y posteriormente una inyección cada 2 semanas; al placebo fueron asignados 42 pacientes. El desenlace primario fue PGA y los secundarios fueron PASI 90 y PASI 75, evaluados en la semana 16. Este estudio en general tuvo bajo riesgo de sesgo; sin embargo, fue poco claro al describir los métodos con los que se realizó la generación de la secuencia aleatoria y el método de ocultamiento de la asignación de la maniobra y, además, presentó alto riesgo de sesgo en ítem de cegamiento a la intervención con adalimumab, ya que los pacientes asignados a esta intervención no fueron cegados.<sup>118</sup>

Los estudios ORION y Ohtsuki M et al, de 2018, son ECA de fase 3, con pequeño número de muestra, los cuales compararon guselkumab contra placebo. Ambos estudios tuvieron en general bajo riesgo de sesgo. El número de pacientes aleatorizados en ambos estudios fue de 270, en ambos el desenlace primario fue PASI 90 y el secundario fue PASI 75 evaluados en la semana 16 de tratamiento.<sup>246,247</sup>

Con la finalidad de estimar la magnitud de la eficacia y seguridad del guselkumab con mayor precisión y mayor poder estadístico describimos los datos del análisis cuantitativo de la combinación de los cinco estudios mencionados anteriormente para los desenlaces de PASI 90, PASI 75 y el riesgo de EA graves, cuando se comparó contra placebo.

Para el desenlace de PASI 90, PASI 75 y EA graves fueron incluidos 1 767 pacientes con un riesgo para el desenlace PASI 90 de *RR* 27.67 (IC: 16.23 a 47.6) a favor de guselkumab, no se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $\mathcal{P}$ :0%) (SIGN 1++). Para PASI 75 se estimó un riesgo para el desenlace de *RR* 12.65 (IC 95%: 9.24 a 17.31) a favor de guselkumab, sin heterogeneidad entre los estudios ( $\mathcal{P}$ : 0%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

Para el riesgo de EA graves no existió diferencia estadísticamente significativa entre guselkumab y placebo con *RR* 1.0 (IC 95%: 0.9 a 1.11,  $\mathcal{P}$ : 0%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

Los resultados de los estudios que comparan guselkumab contra placebo indican claramente y con significancia estadística la superioridad en los desenlaces PASI 90, PASI 75 y PASI 100.<sup>114,120</sup>

Existe el riesgo de presentar anticuerpos contra guselkumab; sin embargo, su presencia no ha demostrado estar asociada a modificaciones en la respuesta clínica.<sup>114</sup>

### **Eficacia y seguridad del guselkumab frente a otras terapias sistémicas convencionales y sistémicas biológicas**

#### **Guselkumab vs. adalimumab**

En cuanto a la comparación directa del guselkumab frente a otro tratamiento biológico, hay tres estudios que compararon guselkumab contra adalimumab: VOYAGE-1, X-PLORE – (moderado riesgo de sesgo) y VOYAGE-2.<sup>114,118,120</sup>

Con el fin de medir la magnitud del efecto del guselkumab, en comparación con adalimumab, para PASI 90, 75, y EA graves fueron incluidos 1 658 pacientes. Para el desenlace de PASI 90 la magnitud del efecto fue de *RR* 1.43 (1.26 a 1.62) a favor de guselkumab, con una heterogeneidad baja entre los estudios ( $I^2$ : 36.3%) (SIGN 1++).<sup>10</sup> Para el desenlace de PASI 75 el guselkumab el riesgo del desenlace, en comparación con ustekinumab, fue *RR* 1.23 (IC 95%: 1.14 a 1.32), resultado a favor de guselkumab, con baja heterogeneidad entre los estudios ( $I^2$ : 31.4%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

Los perfiles de seguridad no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre guselkumab y adalimumab (*RR* 0.91, IC 95%: 0.45 a 1.84,  $I^2$ : 0%,  $n$ : 1 658 pacientes) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

### **Guselkumab vs. ustekinumab**

El estudio NAVIGATE (con alto riesgo de sesgo) evaluó la eficacia del tratamiento con guselkumab en pacientes que presentaron una respuesta inadecuada a ustekinumab después de la semana 16 de tratamiento, mostró superioridad del guselkumab contra ustekinumab. Se observó beneficio significativo al cambio de ustekinumab a guselkumab, con un total de 871 pacientes incluidos en este estudio. La respuesta de quienes cambiaron a guselkumab se observó desde la semana 4 posterior a la aleatorización, con una máxima a la semana 24 de tratamiento. Este estudio no fue una comparación directa entre ambas terapias biológicas. El perfil de seguridad no mostró diferencias significativas para ambos tratamientos (SIGN 1-).<sup>248</sup>

### **Guselkumab vs. secukinumab**

El estudio ECLIPSE (bajo riesgo de sesgo) es un fase 3, multicéntrico, doble ciego, que comparó la eficacia de guselkumab contra secukinumab; fueron aleatorizados 1 048 pacientes. Se asignaron 534 pacientes a 100 mg SC de guselkumab que se administró en las semanas 0, 4 y 12, y posteriormente 100 mg SC cada 8 semanas. Fueron asignados 514 pacientes para recibir 300 mg SC de secukinumab administrados mediante dos inyecciones subcutáneas de 150 mg en las semanas 0, 1, 2, 3, 4 y posteriormente 300 mg SC cada 4 semanas. El desenlace primario fue PASI 90 evaluado en la semana 48. Guselkumab mostró eficacia superior a largo plazo relacionado con el desenlace de PASI 90 en la semana 48, en comparación con secukinumab, para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave. La proporción de pacientes con una respuesta PASI 90 en la semana 48 fue mayor en el grupo de guselkumab (84%) que en el grupo de secukinumab (70%;  $p < .0001$ ). Los EA más

frecuentes fueron la rinofaringitis y las infecciones de la vía aérea superior y la proporción de EA graves fue similar entre los dos tratamientos (SIGN 1++).<sup>249</sup>

### **Comparaciones indirectas con otros tratamientos sistémicos biológicos**

En los resultados del metaanálisis en red, el guselkumab (*RR* 22.84, IC 95%: 20.90 a 31.95; SUCRA 81) tuvo una efectividad similar para PASI 90 comparado con infliximab, ixekizumab, risankizumab, secukinumab y brodalumab y fue más efectivo que certolizumab y etanercept cuando el comparador común fue placebo.<sup>15</sup>

### **Eficacia del guselkumab en psoriasis de difícil tratamiento**

En un reanálisis derivado del estudio VOYAGE-1 se demuestra que guselkumab es eficaz en el tratamiento de la psoriasis de piel cabelluda, ungueal y palmoplantar (SIGN 1+).<sup>114</sup>

### **¿Qué dicen otras guías de práctica clínica?**

La guía de la AAD recomienda al guselkumab en adultos como monoterapia en psoriasis en placa y regional (piel cabelluda, uñas y palmoplantar) a una dosis de 100 mg en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas.<sup>142</sup>

La guía del NICE recomienda el uso de guselkumab con el mismo régimen de dosificación en pacientes con enfermedad grave, con PASI de 10 o más y un índice de calidad de vida dermatológica (DLQI) de más de 10. Recomienda interrumpir el tratamiento a las 16 semanas si la psoriasis no ha respondido adecuadamente (PASI 75) desde el inicio del tratamiento o una SI 50 y una reducción de 5 puntos en DLQI desde el inicio del tratamiento.<sup>53</sup>



### **Recomendaciones para guselkumab**

- **Se recomienda como opción terapéutica en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave (SIGN A)**
- **Se recomienda una dosis inicial de de 100 mg SC en la semana 0 y 4, posteriormente 100 mg SC cada 8 semanas (SIGN A)**
- **Se recomienda el guselkumab en pacientes con psoriasis en placa palmoplantar, ungueal o de piel cabelluda (SIGN A)**

## Tildrakizumab

Tildrakizumab	
<b>Mecanismo de acción</b>	Anticuerpo monoclonal de tipo IgG1/k humanizado que se une de forma específica a la subunidad p19 de la citocina interleucina 23 (IL-23), sin unirse a la IL-12, e inhibe su interacción con el receptor de IL-23. Tildrakizumab inhibe la liberación de citocinas y de quimiocinas proinflamatorias
<b>Indicaciones</b>	Tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos
<b>Esquema y vía de administración</b>	Se administra a dosis de 100 mg SC en las semanas 0 y 4 y posteriormente cada 12 semanas. En pacientes con enfermedad grave o peso corporal determinadas $\geq 90$ kg puede ser más eficaz la dosis de 200 mg
<b>Efectos adversos frecuentes</b>	Infecciones de las vías respiratorias altas, cefalea, gastroenteritis, náuseas, diarrea, dolor en la zona de inyección y dolor de espalda
<b>Contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad a tildrakizumab. Infecciones activas clínicamente importantes, p. ej.: tuberculosis activa Evitar su uso en embarazo y lactancia



La eficacia y seguridad del tildrakizumab en pacientes con psoriasis en placa de moderada a grave, comparado con placebo, está evaluada en tres ECA: Papp K, 2015;<sup>254</sup> Reich K, 2017-Re-SURFACE 1 y Reich K, 2017- Re-SURFACE 2.<sup>150</sup>

### Tildrakizumab vs. placebo

La evidencia clave de la eficacia y seguridad del tildrakizumab proviene de los estudios Re-SURFACE 1 y 2. Ambos fueron ECA, doble ciego controlados por placebo y por control activo (tildrakizumab y etanercept). Entre ambos estudios fueron aleatorizados 1 862 pacientes con psoriasis en placa moderada a severa. El desenlace primario fue PASI 75 evaluado en la semana 12 de tratamiento. Ambos tuvieron un periodo doble ciego controlado hasta la semana 52 y 64 y una fase de extensión.<sup>150</sup>

El estudio Re-SURFACE 1 aleatorizó a 772 pacientes, la intervención consistió en asignar 308 pacientes a tildrakizumab 200 mg SC en la semana 0, 4, 16, 28, 40 y 52. En el grupo control fueron asignados 309 pacientes a tildrakizumab 100 mg SC en la semana 0, 4, 16, 28, 40 y 52. Al grupo placebo fueron asignados 155 pacientes. El riesgo de sesgo de este estudio fue bajo.<sup>150</sup>

Para PASI 75 los pacientes que recibieron tildrakizumab una dosis de 200 mg comparados con placebo, 62% presentó el desenlace, mientras que en el grupo de 100 mg se presentó respuesta en 64% y en 6% de los pacientes del grupo placebo.<sup>150</sup>

En el estudio Re-SURFACE 2 se aleatorizaron 1 090 pacientes, fueron asignados 314 a la intervención, es decir, a tildrakizumab 200 mg SC administrados en la semana 0, 4, 16, 28,

40 y 52. En el grupo control se asignaron 776 pacientes a tres intervenciones: 307 pacientes, a tildrakizumab 100 mg SC en la semana 0, 4, 16, 28, 40, y 52; 313 pacientes, a etanercept 50 mg SC, administrado dos veces por semana, de la semana 12 a la semana 28; 156 pacientes fueron asignados al grupo placebo. El porcentaje de EA notificados fue similar en todos los grupos.<sup>150</sup>

Para Re-SURFACE 1 y Re-SURFACE 2 al menos se presentó un EA en la semana 12; se presentó en 42.2% y 45.2% de los pacientes asignados a tildrakizumab 200 mg, respectivamente, en cada estudio; en 47.2% y 45.9% de los pacientes asignados a 100 mg y en 48.1% y 55.1% en los pacientes del grupo placebo, respectivamente.<sup>150</sup>

Los EA más comunes fueron rinofaringitis, infecciones de vías respiratorias superiores y eritema en el sitio de inyección. En el estudio Re-SURFACE 2 se documentó una muerte de causa indeterminada, lo que fue tomado como EA grave dentro del estudio.<sup>150</sup>

La respuesta del tildrakizumab fue significativamente más alta en la semana 28 que en la semana 12, por lo que puede ser prematuro evaluar la respuesta a las 12 semanas de iniciado el tratamiento.<sup>150</sup>

En el estudio de Papp K et al, de 2015, de fase 2, se evaluó la eficacia y seguridad del tildrakizumab a múltiples dosis; fue un ECA doble ciego, con control activo. Fueron aleatorizados 355 pacientes con una edad promedio de 45 años, se incluyeron 270 hombres. La intervención consistió en asignar a 42 pacientes a recibir tildrakizumab 5 mg SC en la semana 0, 4 cada 12 semanas. En el grupo control, los pacientes fueron asignados a diferentes dosis de tildrakizumab administrado en la semana 0, 4 cada 12 semanas: 92 pacientes fueron asignados a 25 mg SC; 89, a 100 mg SC; 86, a 200 mg SC; y 46 a placebo. El desenlace primario de interés fue PASI 75 evaluado en la semana 16 de tratamiento.<sup>254</sup>

La respuesta para tildrakizumab fue mayor en los pacientes asignados a 200 mg SC, en donde 74.4% de los pacientes presentó el desenlace. Para las dosis de 15 mg, 25 mg y 100 mg la respuesta fue de 33%, 64.4% y 66.3%, respectivamente. En el grupo placebo el desenlace se presentó en 4.4% de los pacientes.<sup>254</sup>

Los EA fueron escasos y probablemente poco relacionados con tildrakizumab, aunque existe la posibilidad de que la presencia de artritis bacteriana y el linfedema pueden ser a consecuencia de la administración del biológico.<sup>150</sup>

En el análisis agrupado para el desenlace de PASI 90, cuando se comparó tildrakizumab contra placebo, fueron incluidos los tres estudios mencionados, incluyendo un total de 1 903 pacientes, el riesgo para presentar el desenlace fue de *RR* 17.26 (IC95%: 8.27 a 36.05) significativamente a favor de tildrakizumab; no se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $\chi^2$ : 0%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

Para el desenlace de PASI 75 fueron incluidos 1 767 dentro de los tres estudios mencionados con anterioridad, el riesgo para el desenlace fue de *RR* 11.24 (IC 95%: 7.33 a 17.23) significativamente a favor de tildrakizumab; no se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $I^2$ : 0%) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

En cuanto a EA graves, se incluyeron 1 904 pacientes con un riesgo para el desenlace de *RR* 1.01 (IC 95%: 0.37 a 2.77), mostrando una diferencia no significativa entre tildrakizumab y placebo (SIGN 1++).<sup>15</sup>

Los estudios demuestran la presencia de anticuerpos contra tildrakizumab y fue asociada con bajas concentraciones séricas del biológico, lo que se relaciona con una baja en la eficacia durante el tratamiento (SIGN 1++).<sup>150,254</sup>

### **Eficacia y seguridad frente a otras terapias sistémicas biológicas**

#### **Tildrakizumab vs. etanercept**

Para el análisis de riesgo de PASI 90, PASI 74 y EA graves entre tildrakizumab y etanercept fue incluido el estudio ReSURFACE, involucrando 934 pacientes. Para el desenlace PASI 90 el riesgo para el desenlace fue de *RR* 1.76 (IC 95% 1.39 a 2.23) a favor del tildrakizumab. Para el desenlace de PASI 75 el resultado fue de *RR* 1.32 (IC 95%: 1.16 a 1.5) a favor de tildrakizumab (SIGN 1+).<sup>15</sup>

En cuanto al riesgo de EA graves, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre tildrakizumab y etanercept (*RR* 0.72, IC 95%: 0.28 a 1.87) (SIGN 1++).<sup>15</sup>

#### **Comparaciones indirectas con otros tratamientos sistémicos biológicos**

En los resultados del metaanálisis en red, a nivel de fármaco individual el tildrakizumab no fue superior que ustekinumab, adalimumab, certolizumab y etanercept en términos de PASI 90, cuando el comparador común fue placebo (SIGN 1-).<sup>15</sup>

Tildrakizumab, guselkumab y risankizumab fueron similares para lograr la respuesta de PASI 90 cuando fueron comparados contra placebo (SIGN 1-).<sup>15</sup>

#### **Combinación con otras terapias sistémicas convencionales**

No hay evidencia de la eficacia y seguridad de la combinación de tildrakizumab con otras terapias sistémicas convencionales.



## Recomendaciones tildrakizumab

- **Se recomienda el tildrakizumab como opción de tratamiento en monoterapia en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave (SIGN A)**
- **Se recomienda una dosis de 100 mg administrada SC en la semana 0 y la semana 4, posteriormente 100 mg SC cada 12 semanas (SIGN A)**

## Risankizumab

Risankizumab	
<b>Mecanismo de acción</b>	Anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une selectivamente y con alta afinidad a la subunidad p19 de la interleucina 23 (IL-23), sin unirse a la IL-12, e inhibe su interacción con el complejo receptor IL-23
<b>Indicaciones</b>	Tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave
<b>Esquema y vía de administración</b>	La dosis recomendada de risankizumab es de 150 mg SC en las semanas 0 y 4 y posteriormente cada 12 semanas. Las inyecciones se deben administrar en localizaciones anatómicas diferentes
<b>Efectos adversos frecuentes</b>	Las reacciones adversas más frecuentes con risankizumab fueron las infecciones del tracto respiratorio incluidas las infecciones víricas, artralgia y cefalea
<b>Contraindicaciones</b>	Contraindicado en pacientes con infecciones activas clínicamente importantes

El risankizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une selectivamente a la subunidad p19 de la IL-23, inhibiendo así la interacción con su receptor, las vías de señalización intracelular y sus efectos proinflamatorios. En contraste con el ustekinumab, el risankizumab no se une a la IL-12 que comparte la subunidad p40 con la IL-23.

La evidencia que compara la eficacia y seguridad del risankizumab contra placebo proviene de cuatro ECA: Gordon K, 2018-UltIMMA 1 y 2, Reich K, 2019-IMMvent, NCT03000075.<sup>190, 255,256</sup> Dentro de los ECA que estudiaron la eficacia del risankizumab, el desenlace de interés primario fue PASI 90. Esto representa una variante en comparación con el resto de los ensayos de otros tratamientos sistémicos biológicos en donde la gran mayoría informa como desenlace primario la respuesta de PASI 75. Este hecho es muy representativo cuando transpolamos los resultados a la vida real, ya que una respuesta de PASI 90 es de particular

importancia en todos los pacientes con psoriasis cuando reciben un tratamiento farmacológico, dado que impacta directamente en la motivación para continuar con su manejo y lograr metas terapéuticas. La respuesta que se presenta con risankizumab es prácticamente aclaramiento o casi aclaramiento de las lesiones, resultado que se manifiesta en un tiempo relativamente corto posterior del inicio del tratamiento, aunado al hecho de que cuenta con un esquema de administración cada 12 semanas, lo que facilita la adherencia al tratamiento. No es necesario ningún ajuste de dosis durante el tratamiento, con independencia del peso y condición de cada uno de los pacientes.

### **Risankizumab vs. placebo**

En los estudios UltIMMA 1 y 2 se demuestra que el risankizumab logró tasas de respuesta significativamente más altas en comparación con placebo o ustekinumab. Posterior a las 16 semanas de iniciado el tratamiento, 75% de quienes recibieron risankizumab en ambos estudios alcanzaron PASI 90%, comparado con 5% y 2% alcanzados con placebo en UltIMMA 1 y UltIMMA 2, respectivamente. Ambos estudios tuvieron diseños idénticos.

El estudio UltIMMA-1 es un ECA de fase 3, doble ciego, controlado por placebo y activo, multicéntrico, multirregional (incluido México) en donde fueron aleatorizados 506 pacientes. Al grupo de intervención fueron asignados 304 pacientes a recibir risankizumab 150 mg SC; Al control activo, 100 pacientes para recibir ustekinumab (45 mg y 90 mg) con base en el peso corporal; y al placebo, 102 pacientes. El desenlace primario fue PASI 90 y PGA 0/1 evaluado en la semana 16. El estudio tuvo un periodo de extensión de hasta 52 semanas. El riesgo de sesgo fue en general bajo (poco claro en el ítem de reporte de datos incompletos y poco claro en el ítem de reporte selectivo de los resultados). En la semana 16, de los 229 (75.3%) pacientes asignados a risankizumab lograron PASI 90 frente a cinco (4.9%) que recibieron placebo y 42 (42.0%) que reciben ustekinumab (SIGN 1++).<sup>190</sup>

El estudio UltIMMA-2 (el cual fue una réplica del UltIMMA 1) es un ECA fase 3, el cual aleatorizó a 491 pacientes. Al brazo intervención fueron asignados 294 pacientes a recibir risankizumab 150 mg SC; en el brazo de control activo, 99 pacientes a recibir ustekinumab basando la dosis en el peso corporal del paciente (45 mg o 90 mg SC); y al brazo placebo, 98 pacientes. El desenlace primario fue PASI 90 y PGA 0/1 evaluado en la semana 16. El riesgo de sesgo del estudio fue bajo. En la semana 16, 220 (74.8%) pacientes que fueron asignados a risankizumab lograron PASI 90 contra dos (2.0%) que recibieron placebo y 47 (47.5%) que recibieron ustekinumab (Gordon K, 2018). (SIGN 1++). El perfil de seguridad para las dos comparaciones de risankizumab fue muy similar.<sup>190</sup>

En la semana 52, tanto en UltIMMA-1 como en UltIMMA-2, 82% y 81% de los pacientes tratados con risankizumab alcanzaron PASI 90, respectivamente, y 56% y 60% lograron una respuesta PASI 100, respectivamente ( $p < .0001$  frente a placebo); asimismo, la mayoría de

los pacientes tratados con risankizumab que alcanzaron PASI 90 y PASI 100 en la semana 16 mantuvieron esta respuesta en la semana 52 (88% y 80%, respectivamente).

El estudio IMMhance es un ECA de fase 3, doble ciego, controlado por placebo. Fueron aleatorizados 507 pacientes: 407 pacientes fueron asignados al grupo intervención para recibir risankizumab 150 mg SC en la semana 0 y 4; en el grupo placebo, 100 pacientes. El desenlace de interés primario fue PASI 90 o PGA 0/1 evaluado en la semana 16, con un periodo de extensión de la semana 16 a la semana 52. El riesgo de sesgo fue bajo. Los resultados del estudio IMMhance mostraron que risankizumab fue superior a placebo en los desenlaces primarios, mostrando aclaramiento total o casi total (PASI 90 73.2% con risankizumab, frente a 2.0% con placebo). Además, los resultados a largo plazo mostraron que 72.1% de las personas tratadas con risankizumab de forma continua y que había alcanzado sPGA 0/1 en la semana 28 experimentó aclaramiento completo y duradero de la piel (PASI 100) en la semana 94 (SIGN 1++).<sup>257</sup>

El ECA NCT03000075 (LIMMITLESS) es un estudio fase 2/3 que se encuentra aun en desarrollo, el cual ha arrojado resultados del tratamiento con risankizumab hasta la semana 16. Es un ECA doble ciego, controlado por activo, multicéntrico, que se lleva a cabo en Japón; fueron aleatorizados 171 pacientes, de los cuales 55 fueron asignados a la intervención y se les administró risankizumab 150 mg SC en la semana 0 y 4; al control activo, 58 pacientes quienes recibieron risankizumab 75 mg SC en las semanas 0 y 4; en el grupo placebo, 55 pacientes. El desenlace de interés fue PASI 90 evaluado en la semana 16. El riesgo de sesgo fue en general bajo (poco claro en el ítem de cegamiento de participantes y personal). En la semana 16, la respuesta para PASI 90 fue significativamente más alta en pacientes que recibieron risankizumab a dosis de 75 mg (76% de los pacientes) y a 150 mg (75%), en comparación con placebo (2%) (SIGN 1++).<sup>256</sup>

Para el análisis cuantitativo de la magnitud global del efecto del risankizumab sobre la respuesta PASI 90, PASI 75 y EA graves, cuando se comparó contra placebo, fueron agrupados los cuatro estudios ya mencionados, que involucraron en total 1 476 pacientes.

Para la respuesta de PASI 90 se estimó un riesgo para presentar el desenlace de RR 24 (IC 95%: 13.04 a 44.18), resultado significativo a favor de risankizumab; no se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $\rho$ : 0%) (SIGN 1++). Para el resultado de PASI 75, el riesgo para presentar el desenlace fue RR 11.36 (IC 95%: 7.95 a 16.21), resultado significativo a favor de risankizumab (SIGN 1++).<sup>15</sup>

Para la presencia de EA graves, el riesgo para el desenlace fue de RR 0.71 (IC 95%: 0.24 a 2.1). Este resultado representa una diferencia no significativa entre risankizumab y placebo (SIGN 1++); se detectó heterogeneidad moderada entre los estudios ( $\rho$ : 50.5%).<sup>15</sup> Es importante mencionar que ninguno de los 31 pacientes incluidos en el estudio IMMhance

con tuberculosis latente (los cuales no recibieron profilaxis durante el estudio) presentó reactivación de la enfermedad en el transcurso de un promedio de 55 semanas de tratamiento con risankizumab.<sup>257</sup> Los EA más comunes asociados al tratamiento con risankizumab fueron infecciones de las vías respiratorias superiores (13%), dolor de cabeza (3.5%), fatiga (2.5%), reacciones en el lugar de inyección (1.5%) e infecciones por tiña (1.1%).

El ensayo fase 3 LIMMITLESS confirma la eficacia mantenida de risankizumab a largo plazo, consiguiendo un aclaramiento completo o casi completo tras su administración cada 12 semanas de forma continua durante 136 semanas de tratamiento. El 87% de los pacientes alcanzó una respuesta PASI 90, 61% una respuesta PASI 100. Debido al diseño del estudio se considera con un alto riesgo de sesgo, por lo cual no fue incluido dentro de los estudios clave para conformar el cuerpo de evidencia de risankizumab (SIGN 1++).<sup>256</sup>

En la semana 52 de los estudios UltIMMA 1 y 2, aproximadamente 24% (263/1079) de los pacientes tratados con risankizumab a la dosis recomendada había desarrollado anticuerpos contra risankizumab; de estos, aproximadamente 57% (14% de todos los pacientes tratados con risankizumab) tenía anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes. Los títulos de anticuerpos más altos observados en aproximadamente 1% de los sujetos tratados con risankizumab se asociaron con concentraciones más bajas de risankizumab y una respuesta clínica reducida (SIGN 1++).<sup>190</sup>

### **Eficacia y seguridad frente a otros tratamientos sistémicos convencionales y sistémicos biológicos**

#### **Risankizumab vs. ustekinumab**

En cuanto a los desenlaces de PASI 90, PASI 75 y EA graves en la comparación directa entre risankizumab y ustekinumab fueron incluidos tres ECA; UltIMMA 1 y 2,<sup>190</sup> y Papp K, 2017;<sup>200</sup> NCT02054481<sup>201</sup> (moderado riesgo de sesgo) que involucraban 965 pacientes. Para PASI 90 se estimó un riesgo de *RR* 1.67 (IC 95%: 1.43 a 1.93) resultado a favor de risankizumab; no se detectó heterogeneidad entre los estudios ( $\hat{\rho}$ : 0%). Para el desenlace de PASI 75 el riesgo fue de *RR* 1.14 (IC 95%: 1.13 a 1.33) con un efecto a favor de risankizumab. Para el riesgo de presentar EA graves se estimó un resultado de *RR* 0.57 (IC 95%: 0.24 a 1.32), lo cual no demuestra diferencia significativa entre ambos tratamientos; se detectó heterogeneidad baja entre los estudios ( $\hat{\rho}$ : 35.04%) (SIGN 1+).<sup>15</sup>

El porcentaje de pacientes con respuesta PASI 100 se presentó en 45% de los pacientes en los grupos de risankizumab 90 mg y 180 mg, en comparación con 18% en el grupo de ustekinumab (SIGN 1++).<sup>200,201</sup>

## Risankizumab Vs Secukinumab

El risankizumab tiene una mayor eficacia a la semana 16 y 52 en pacientes con diagnóstico de psoriasis en placas de moderada a severa, con una menor frecuencia de dosis en comparación con secukinumab y con un perfil de seguridad similar.

Esto se comprobó directamente un estudio fase 3 multicéntrico (IMMerge), que comparó la seguridad y eficacia de risankizumab y secukinumab en paciente con psoriasis en placas de moderada a severa, utilizando mejoría de PASI mayor al 90% a la semana 16 y 52.<sup>484</sup>

## Risankizumab vs. adalimumab

Para el desenlace de eficacia y seguridad se incluyó un ECA que comparaba al risankizumab y adalimumab (EUCTR2015-003623-65-DE: IMMvent(bajo riesgo de sesgo).<sup>259</sup>

IMMvent es un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, doble simulado, con control activo para evaluar la eficacia y seguridad de risankizumab en comparación con adalimumab en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave durante 44 semanas. Fueron aleatorizados 605 pacientes de los cuales 301 fueron asignados a risankizumab 150 mg SC en la semana 0 y 4 y posteriormente 150 mg SC cada 12 semanas; en el grupo de control activo, 304 pacientes para recibir adalimumab 80 mg, después 40 mg en las semanas 1, 3, 5 y posteriormente cada 2 semanas. El desenlace primario fue PASI 90 evaluado en la semana 16.<sup>256</sup>

En la semana 16 hubo un mayor porcentaje de pacientes tratados con risankizumab que lograron PASI 75 (90.7% vs. 71.7%), PASI 90 (72.4% vs. 47.4%), PASI 100 (39.9% vs. 23.0%), en comparación con los pacientes tratados con adalimumab. Entre los pacientes tratados con adalimumab con respuestas PASI 50 a < PASI 90 en la semana 16, una proporción significativamente mayor de quienes cambiaron a risankizumab logró respuestas PASI 90 (66.0% vs. 21.4%) y PASI 100 (39.6% vs. 7.1%) en la semana 44, en comparación con pacientes que continúan con adalimumab.<sup>256</sup>

Entre los pacientes tratados con adalimumab que alcanzaron PASI 50 o < PASI 90 en la semana 16, las respuestas PASI 90 y PASI 100 fueron significativamente mayores en los pacientes que cambiaron a risankizumab, a partir de la semana 20, en comparación con los pacientes que continuaron con adalimumab.<sup>256</sup>

En el metaanálisis de comparaciones directas fueron involucrados 605 pacientes incluidos en un ECA (IMMvent) en el desenlace PASI 90, PASI 75 y EA graves.<sup>255</sup> Para el desenlace de PASI 90 se estimó un riesgo para el desenlace de *RR* 1.53 (IC 95%: 1.33 a 1.75), resultado a favor de risankizumab. En cuanto al desenlace de PASI 75, el riesgo para este desenlace fue de *RR* 1.26 (IC 95%: 1.17 a 1.37), resultado a favor del risankizumab. En

cuanto al riesgo para EA graves la estimación del riesgo fue de *RR* 1.12 (IC 95%: 0.49 a 2.72), resultado que no demuestra diferencia significativa entre ambos tratamientos (SIGN 1+).<sup>15</sup>

**Consideraciones para investigación futura:** los ensayos comparativos de risankizumab con otros inhibidores de IL-23 y con otros inhibidores de IL-17 serán cruciales para revelar el papel del risankizumab en el tratamiento de la psoriasis.

### Comparaciones indirectas con otros tratamientos sistémicos biológicos

En los resultados del metaanálisis en red, el risankizumab representa una de las mejores opciones para lograr el desenlace PASI 90 (*RR* 27.67, 95% CI 22.86 a 33.49, SUCRA: 87.5) en los pacientes con psoriasis en placa moderada a grave cuando se tuvo como comparador común al placebo, resultado con alta certeza en la evidencia. Infliximab, ixekizumab, bimekizumab, guselkumab, secukinumab y brodalumab mostraron una eficacia similar en términos de PASI 90 cuando el comparador común fue placebo (SIGN1-). El risankizumab fue significativamente más efectivo que certolizumab y etanercept para lograr la respuesta de PASI 90 (SIGN 1-).<sup>15</sup>

En términos del riesgo para EA graves, el risankizumab está posicionado dentro de los tratamientos sistémicos con el mejor perfil de seguridad cuando se tiene como comparador común al placebo (*RR* 0.60, IC 95% 0.37 a 0.96; SUCRA: 79.9) con una certeza en la evidencia moderada, solo por debajo de MTX y bimekizumab (no comercializado en México) (SIGN 1+).<sup>15</sup>

### Eficacia del risankizumab en psoriasis de difícil tratamiento

El risankizumab ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la psoriasis ungueal, palmoplantar y de la piel cabelluda (SIGN 1++).<sup>200</sup>

### Combinaciones con otros tratamientos sistémicos no biológicos

No se dispone de evidencia de la eficacia y seguridad de la combinación de risankizumab con terapias sistémicas no biológicas.

### ¿Qué dicen otras guías de práctica clínica?

El risankizumab fue aprobado el 23 de abril de 2019 por la FDA y el 30 de abril del mismo año por la EMA (European Medicines Agency), por lo cual, buena parte de las agencias e instituciones desarrolladoras de guías a nivel internacional no ha establecido un posicionamiento respecto del uso de este biológico en el tratamiento de la psoriasis en adultos.

En la guía de la ADD, a pesar de que en el momento de su publicación no estaba aún aprobado el uso de risankizumab para psoriasis por parte de la FDA, recomienda el uso del biológico como monoterapia para el tratamiento de la psoriasis moderada a severa, aplicando 150 mg SC autoadministrados en la semana 0 y 4 para posteriormente administrarse cada 12 semanas<sup>142</sup>; la guía del NICE recomienda el risankizumab en la psoriasis grave definida como PASI  $\geq 10$  y DLQI  $\geq 10$  y si la psoriasis no responde a otros tratamientos sistémicos, incluyendo al MTX y la ciclosporina y, en su caso, fototerapia, o si estas opciones están contraindicadas o no son toleradas. Recomienda suspender el tratamiento con risankizumab si no se presenta reducción de PASI 75 o si no se presenta respuesta de PASI 50 y hay reducción de DLQI de 5 puntos respecto a la medición basal.<sup>53</sup>



### **Recomendaciones risankizumab**

- **Se recomienda el risankizumab como opción de tratamiento en monoterapia en pacientes con psoriasis en placa moderada a grave (SIGN A)**
- **Se recomienda administrar una dosis inicial de 150 mg SC (dos inyecciones de 75 mg) en las semanas 0 y 4 y posteriormente cada 12 semanas. Las inyecciones se deben administrar en zonas anatómicas diferentes (SIGN A)**

## Información adicional de inhibidores IL-23

<b>MONITOREO BASAL/CRIBADO GENERAL</b>
- Biometría hemática, perfil metabólico
- Radiografía de tórax si se presenta una prueba de TB positiva
- Interconsulta a médico infectólogo de acuerdo al caso
<b>Prueba de tuberculosis</b>
- Prueba de pretratamiento para TB latente (PPD o QuantiFERON Gold)
<b>Hepatitis</b>
- Pruebas serológicas para hepatitis B y C (Ag HB superficie, Ab anti-HB superficie, Ab anti-HB núcleo y anticuerpos contra hepatitis C)
<b>Prueba de VIH</b>
- La prueba pretratamiento para el VIH se considera a discreción del médico tratante y depende del riesgo específico del paciente
<b>MONITOREO CONTINUO</b>
- Historial periódico y examen físico, incluida la detección del cáncer de piel no melanoma
- Las pruebas anuales de TB latente (PPD, T-Spot o QuantiFERON Gold) deben realizarse en pacientes de alto riesgo (p. ej.: en pacientes en contacto con personas con TB activa debido a viajes, trabajo o a relación familiar, y en pacientes con una condición médica subyacente). Para pacientes que no están en alto riesgo, la detección debe realizarse a discreción del dermatólogo. Además, el resultado de la prueba QuantiFERON Gold puede seguir siendo positivo después del tratamiento de la TB latente
- Se puede considerar una radiografía de tórax anual a discreción del dermatólogo tratante
- Detección de efectos adversos (ver más adelante)
- Examen de detección de hepatitis B y C
- Evaluar presencia de infecciones
<b>FRECUENCIA</b>
Las visitas de seguimiento pueden programarse trimestralmente o dos veces al año en función del tiempo de tratamiento, respuesta y tolerabilidad de la medicación
<b>INFECCIONES</b>
BORRADOR
Los estudios de fase 3 indican que tanto guselkumab como tildrakizumab son bien tolerados; sin embargo, hay un mayor riesgo de infección
La combinación de inhibidores de IL-23 con metotrexato puede aumentar el riesgo de infección
<b>EFEKTOS ADVERSOS</b>
- Se han producido casos raros de aumento de los niveles de transaminasas hepáticas con el uso de inhibidores de IL-23
- Los inhibidores de IL-23 no han demostrado eventos adversos únicos de interés
<b>CONTRAINDICACIONES</b>
<b>Absolutas</b>
- Historia de reacción alérgica a los agentes terapéuticos o al vehículo
<b>INTERRUPCIÓN TEMPORAL Y REINICIO DE LA TERAPIA</b>
- Presencia de enfermedad febril, especialmente enfermedad que requiere tratamiento con antibióticos. El tratamiento puede reiniciarse después de completar resolución de los signos y síntomas de infección y la finalización de cualquier curso de antibióticos
- La necesidad de repetir las dosis de carga al reiniciar la administración del medicamento depende de la gravedad de la enfermedad y la cantidad de dosis omitidas
- Considere repetir las dosis al reiniciar la administración del medicamento si el paciente está quemado o si han transcurrido 3-4 vidas medias desde la dosis anterior
<b>EMBARAZO Y LACTANCIA</b>
- Se desconoce la seguridad durante el embarazo para los inhibidores de IL-23
- No se ha estudiado la presencia de inhibidores de IL-23 en la leche humana secretada; sin embargo, los anticuerpos son efectivamente secretados durante la lactancia y se recomienda precaución

**Impacto de la pandemia COVID-19.** Las diversas asociaciones dermatológicas a nivel mundial consideran la pandemia COVID-19 como un aspecto relevante para emitir recomendaciones sobre el uso de agentes biológicos u otros fármacos inmunomoduladores sistémicos durante la pandemia. Por ello, el médico dermatólogo y pacientes deben estar al pendiente de las directrices que se emiten y vinculan con la posibilidad de infección por coronavirus.

## TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS CON TERAPIAS SISTÉMICAS CONVENCIONALES Y BIOLÓGICOS EN SUBGRUPOS ESPECIALES

**Cuadro 1. Consideraciones especiales para seleccionar un tratamiento sistémico para psoriasis en subgrupos especiales**

Clase terapéutica	Fármaco individual	Embarazo	Anti-VHC +	HbsAg +	Anti-Hbc +	VIH	Tuberculosis latente
<b>Inhibidores FTN<math>\alpha</math></b>	Adalimumab	+	+*	--	+/-*	+	--
	Certolizumab	++	+*	--	+/-*	+	--
	Etanercept	+	++*	--	+/-*	+	--
	Infliximab	+	+*	--	+/-*	+	--
<b>Inhibidores IL-12/23</b>	Ustekinumab	+	--	--	?/+*	+	--
<b>Inhibidores IL-17</b>	Brodalumab	?/+	?/+*	?/+*	?/+*	?/+*	+
	Ixekizumab	?/+	?/+*	?/+*	?/+*	?/+*	+
	Secukinumab	?/+	?/+*	?/+*	?/+*	?/+*	+
<b>Inhibidores IL-23</b>	Guselkumab	?	?	?	?	?	?
	Mirikizumab	?	?	?	?	?	?
	Tildrakizumab	?	?	?	?	?	?
	Risankizumab	?	?	?	?	?	?
<b>Medicamentos convencionales</b>	Acitretina	X	BORRADOR +	+	+	+	+
	Ciclosporina	+	+/-	X	X	X	X
	Metotrexato	X	X	X	X	X	X
<b>Nueva molécula oral</b>	Apremilast	?	?/+*	?	?	+*	+

Un signo de ++: indica fármaco preferente; un signo de +: señala que se puede utilizar el fármaco; un símbolo de +/- : indica que puede usarse pero la evidencia es aún controvertida; un signo de ?/+ manifiesta que no existe evidencia suficiente pero el fármaco puede ser seguro para su uso; un signo de ? expresa que no existe suficiente evidencia ; un signo de - indica que no existe evidencia suficiente y el uso del fármaco es controvertido; el signo de X señala que el fármaco está contraindicado. El signo \* significa que se requiere un seguimiento especial, clínico y de laboratorio

**Pregunta 6. ¿Cuál es la seguridad de los medicamentos sistémicos en mujeres con psoriasis que tienen planes de concepción, con embarazo en curso y en el periodo de lactancia?**

(Recomendaciones clínicas - Perspectiva individual – Opciones múltiples)

**Detalles de la pregunta**

**Pacientes:** mujeres mayores de 18 años de edad con psoriasis moderada a grave (todas las variantes) que se encuentran con planes de embarazo, embarazadas y en periodo de lactancia.

**Opciones de tratamiento (intervenciones)**

- Metotrexato
- Ciclosporina
- Acitretina
- Apremilast
- Anti-FNT $\alpha$
- ANTI-IL-12/23
- Anti-IL-17
- Anti-IL-23

**Intervención de referencia:** manejo conservador (tópico) o no tratamiento.

**Comparadores directos:** no intervención.

**Resultados de interés**

- Muertes maternas, aborto espontáneo, malformaciones congénitas, partos prematuros y alteraciones inmunológicas en el neonato

**Entorno: ambulatorio** (comunitario).

**Perspectiva:** médico especialista en dermatología.

**Puntos que no se incluyen:** manejo de artritis psoriásica.

**Antecedentes**

Se ha estimado que aproximadamente la mitad de pacientes con psoriasis es mujer y la mayor parte de ellas desarrolla la enfermedad antes de los 48 años.<sup>261,262,263</sup>

El embarazo puede tener efectos impredecibles sobre la evolución de la psoriasis. Aproximadamente 50% de las mujeres embarazadas presenta remisión de la enfermedad y en otros casos la evolución de la enfermedad no se modifica.<sup>264</sup> La evolución favorable de la enfermedad durante el embarazo puede estar mediada por el efecto inmunosupresor de los estrógenos y la progesterona, lo que a su vez explica el empeoramiento de la enfermedad durante el puerperio inmediato (40% a 90% de las pacientes).<sup>264</sup>

La remisión de la psoriasis durante el embarazo puede estar determinada genéticamente, ya que se han reportado tasas de remisión significativamente superiores en mujeres que presentan el alelo HLA-Cw\*0602 del gen HLA-C, mientras que quienes son negativas a este

alelo muestran un curso de la enfermedad sin cambios o presentan un empeoramiento de la enfermedad. Por todo lo anterior, el tratamiento de la psoriasis durante el embarazo es todo un reto.<sup>265</sup>

**¿Cómo seleccionar el tratamiento sistémico más seguro para el tratamiento de la psoriasis en mujeres con planes de concepción, embarazadas o en periodo de lactancia?**

Es indispensable asegurar que la paciente se involucre en profundidad en la toma de decisiones al momento de elegir una estrategia terapéutica, exponiendo los riesgos y beneficios con base en el conocimiento de los datos de eficacia y seguridad de las diversas intervenciones farmacológicas antes, durante y después del embarazo. El médico dermatólogo deberá ser el nexo para establecer una adecuada aplicabilidad de la evidencia científica en la paciente, asegurando un grado de cumplimiento terapéutico satisfactorio, estableciendo un manejo multiintervencionista que involucre un seguimiento ginecológico estrecho, mejoras en el régimen dietético, definiendo en conjunto modificaciones significativas en el estilo de vida, con el fin de alcanzar objetivos específicos de forma realista, efectiva y segura para la madre y el neonato. El asesoramiento detallado de las mujeres que están bajo terapia inmunosupresora y que desean quedar embarazadas es decisivo para un curso gestacional exitoso.<sup>263,266</sup>

Establecer un régimen terapéutico seguro en las mujeres embarazadas se logra conociendo todos los aspectos que rodean a la paciente con psoriasis y articulando de manera adecuada el régimen terapéutico a su dinámica de la vida diaria y a la evolución del embarazo.

Se deberán establecer criterios claros que promuevan un diálogo asertivo entre médico y paciente, por lo cual el dermatólogo deberá tener una actitud personalizada supeditada al tipo de paciente (preferencias, usos y costumbres). Siempre se deben establecer objetivos terapéuticos realistas y plazos concretos para su cumplimiento y, en su caso, definir en qué momento se debe considerar falla del tratamiento en el manejo de la psoriasis. Se debe cumplir con evaluaciones clínicas y de laboratorio antes de iniciar tratamiento con este grupo farmacológico.

**¿Cuál es la certeza en la evidencia de la eficacia y seguridad de los tratamientos sistémicos convencionales en el tratamiento de la psoriasis en mujeres embarazadas?**

La mayor parte de la información de la eficacia y seguridad de los tratamientos sistémicos convencionales proviene de evidencia indirecta y de estudios de reporte de casos. No se cuenta con información de adecuada calidad metodológica, ya que un criterio de exclusión en los ECA fue la presencia de embarazo.

No hay ECA con adecuada calidad metodológica que evalúe el efecto de los tratamientos biológicos durante el embarazo. La información es muy limitada y proviene de estudios observacionales. En algunos casos la información deriva de evidencia indirecta y de estudios realizados en modelos animales. Por tanto, los datos proceden de estudios con alto riesgo de sesgo y con baja a muy baja confiabilidad en la evidencia.

### **Metotrexato**

El MTX es teratogénico, mutagénico, abortivo y se encuentra contraindicado en el embarazo. Se asocia con alteraciones en la formación embriológica del sistema nervioso central (SNC), craneofaciales y en el desarrollo de las extremidades (SIGN 2++).<sup>267</sup>

Generalmente se recomienda suspender el tratamiento con MTX 3 meses antes de la concepción.<sup>268</sup> La interrupción del tratamiento debe ir acompañada de la administración de dosis altas de ácido fólico (5 mg/día), de manera continua hasta el final del primer trimestre. El periodo mínimo necesario entre la interrupción y la concepción sigue siendo motivo de controversia. Según los datos actuales, y bajo ciertas circunstancias, un intervalo libre de MTX de solo 1 mes puede ser adecuado.<sup>269</sup> El MTX cruza a la leche materna, al menos en trazas; la concentración de MTX en la leche es inferior a 10% de la del plasma (SIGN 2+).<sup>270</sup> Sin embargo, la lactancia materna debe evitarse si se encuentra en tratamiento con MTX (SIGN 2++).<sup>271</sup>



---

### RECOMENDACIONES

---

- *NO SE DEBE RECOMENDAR LA ADMINISTRACIÓN DE METOTREXATO DURANTE EL EMBARAZO (SIGN B)*
  - *SE DEBE INDICAR SUSPENDER EL METOTREXATO 3 MESES ANTES DEL EMBARAZO, LO CUAL DEBE IR ACOMPAÑADO DE LA ADMINISTRACIÓN CONTINUA DE ÁCIDO FÓLICO (5 mg/DÍA) HASTA EL FINAL DEL PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO (SIGN B)*
  - *NO SE DEBE RECOMENDAR LA ADMINISTRACIÓN DE METOTREXATO DURANTE EL PERÍODO DE LACTANCIA (SIGN B)*
- 

### **Ciclosporina**

La mayor parte de la información de la eficacia y seguridad del uso de la ciclosporina en el embarazo proviene de evidencia indirecta de pacientes con trasplante de órganos. La ciclosporina no es un teratógeno mayor, con una prevalencia para malformaciones congénitas de aproximadamente 3%, similar a la presentada en la población general.<sup>81,272</sup>

Siguiendo indicaciones estrictas, se puede administrar ciclosporina durante el embarazo (SIGN 2++).

Se ha informado la presencia de bajo peso al nacer y de partos pretérmino posterior a la exposición *in utero* a la ciclosporina.<sup>273,274,275,276,277</sup> La evidencia sobre niños amamantados bajo tratamiento con ciclosporina proviene de 76 casos.<sup>268</sup> En la mayoría de los lactantes, no se han detectado niveles de ciclosporina o son niveles subterapéuticos; no se observaron efectos secundarios. La lactancia materna parece ser compatible con la ciclosporina A.



#### *Recomendaciones*

- *Se recomienda el uso de ciclosporina A durante el embarazo, siempre y cuando exista un seguimiento estricto durante su administración (SIGN B)*
- *Se puede recomendar la administración de ciclosporina A BORRADOR durante la lactancia materna (SIGN B)*

#### **Acitretina**

- La acitretina causa embriopatía por ácido retinoico cuyas manifestaciones incluyen malformaciones cardiovasculares, oculares, auditivas, del SNC, craneofaciales y malformaciones esqueléticas (SIGN 2++).<sup>142</sup>



#### *Recomendaciones*

- *No se debe recomendar el uso de acitretina durante el embarazo (SIGN B)*
- *Se sugiere no utilizar la acitretina en mujeres con deseos de embarazo y durante el periodo de lactancia materna (SIGN D) o en su caso valorar el riesgo-beneficio de su administración*

## Anti-FNT $\alpha$

Una de las principales características que determinan el paso transplacentario y las concentraciones en la sangre del cordón umbilical es la diferencia en la estructura molecular de los diversos biológicos que conforman este grupo farmacológico.

### Adalimumab

Hay evidencia limitada e indirecta de múltiples estudios observacionales, que en conjunto muestran los registros de más de 500 mujeres embarazadas expuestas a adalimumab. No se muestran diferencias en cuanto al riesgo de abortos espontáneos, malformaciones congénitas y partos prematuros, comparado con el control.<sup>268,278,279,280,281,282</sup> Para adalimumab, la evidencia no indica un efecto negativo en el sistema inmunológico de los niños, aunque se requieren investigaciones a largo plazo (SIGN 2++).<sup>283</sup>



### Recomendaciones

- *Se recomienda el uso de adalimumab durante todo el embarazo siempre y cuando tenga indicación clínica. Cuando se presenta la remisión sostenida de la psoriasis se recomienda suspender al final del segundo trimestre de embarazo (aproximadamente en la semana 24 de gestación) (SIGN C)*
- *Se puede utilizar la terapia con adalimumab durante la etapa de lactancia materna (SIGN C)*

## Certolizumab

El certolizumab mostró bajas concentraciones séricas en el cordón umbilical (3.9%) debido a su estructura pegilada. En los resultados de dos estudios observacionales que involucraron a más de 300 pacientes embarazadas expuestas a certolizumab, no se mostró incremento en EA maternos o fetales; sin embargo, no hay estudios con grupo control (SIGN 2++).<sup>284,285</sup>

Se han notificado un total de siete casos de la administración de certolizumab pegol en el periodo de lactancia y no fue detectado en las tres muestras de leche materna analizadas.<sup>268,284</sup> Además, en el estudio CRADLE, cuyo objetivo fue determinar las concentraciones de certolizumab pegol en la leche materna, después de al menos 6 semanas de tratamiento con certolizumab, se tomaron muestras de leche cada 2 días durante 2 semanas y se analizaron en busca de certolizumab.<sup>286</sup> En general, se encontraron concentraciones muy

bajas del biológico en 60 muestras de leche materna y con concentraciones no medibles en 77 muestras (56%) con < 0.032 µg/ml. El biológico fue administrado a 16 madres en lactancia con enfermedades inflamatorias crónicas o enfermedad de Crohn.



### Recomendaciones

- *Se recomienda la administración de certolizumab durante el embarazo sobre otras terapias biológicas para el tratamiento de la psoriasis (SIGN B)*
- *No se recomienda interrumpir el uso de certolizumab durante el periodo de lactancia (SIGN B)*

### Etanercept

En dos estudios observacionales se describió la asociación del uso del etanercept y el síndrome de VACTERL, el cual se asocia a malformaciones congénitas que involucran defectos vertebrales, atresia anal, defectos cardíacos, fistula traqueoesofágica o atresia esofágica, anomalías renales y anormalidades en las extremidades (SIGN 2-);<sup>287,288</sup> sin embargo, estos estudios presentaron múltiples deficiencias en su diseño. En otra revisión no se demostró diferencias en cuanto a la presencia de abortos espontáneos o malformaciones congénitas, comparado con el control, incluyendo más de 300 mujeres expuestas (SIGN 2++).<sup>268</sup>

Los niveles de etanercept en la sangre de cordón umbilical fue de 4% a 7% en relación con la concentración sérica en la madre (SIGN 2++).<sup>289,290,291</sup>

La Sociedad Británica de Reumatología, en sus directrices sobre la prescripción de productos biológicos en el embarazo y la lactancia, concluyó que el etanercept puede administrarse hasta el final del segundo trimestre (SIGN 2++).<sup>292</sup>

El comité EULAR concluyó que, debido a su bajo grado de paso transplacentario, el etanercept puede administrarse al menos hasta la semana 32 de gestación y en caso necesario durante todo el embarazo.

En cuanto a la seguridad de etanercept durante la lactancia, hay evidencia muy limitada, ya que solo se han reportado cuatro casos de madres lactando bajo tratamiento con etanercept. En uno de estos casos, las concentraciones de etanercept en la leche materna y el suero del neonato fueron cuantificados en los días 41 a 43 del posparto, y en otro, a lo largo de 12 semanas posparto (SIGN 2+).<sup>291,293</sup>

Se detectó una baja concentración del biológico en la leche, pero no en el suero. El comité EULAR concluyó que las mujeres pueden ser tratadas con etanercept durante la lactancia (SIGN 2++).<sup>268</sup>



### Recomendaciones

- *Se recomienda administrar etanercept hasta la semana 32 del embarazo y, si es clínicamente necesario, durante todo el embarazo (SIGN B)*
- *Se puede administrar etanercept durante el periodo de lactancia materna (SIGN B)*

## Infliximab

Debido a su tamaño, prácticamente no cruza la placenta durante el primer trimestre. Al final del segundo trimestre, los anticuerpos IgG1<sup>ROBADOR</sup> se transportan activamente a través de la placenta y las concentraciones terapéuticas de infliximab pueden ser posibles en el feto.<sup>289</sup>

Hay información limitada y evidencia indirecta proveniente de algunos estudios observacionales que involucraban a más de 1 000 pacientes expuestas a infliximab durante el embarazo. No se mostraron diferencias en cuanto a la presencia de abortos espontáneos o malformaciones congénitas o partos prematuros, comparado con el control (SIGN2-).<sup>268,294,279,280</sup> Estos datos fueron consistentes con un estudio observacional poscomercialización del infliximab que involucró 1 850 observaciones de la exposición de mujeres embarazadas a infliximab (SIGN 2+).<sup>295</sup>

Las decisiones relativas a la lactancia materna deben tomarse independientemente del tratamiento continuo anti-FNT- $\alpha$  (SIGN 2++).<sup>296</sup>

Se ha observado que los bebés expuestos a infliximab después del final del segundo trimestre muestran niveles de infliximab marcadamente más altos (160%) que los sueros de las madres, por tanto, se presenta una descomposición lenta de los anticuerpos, con niveles detectables de infliximab hasta 6 meses después del parto (SIGN 2++).<sup>297</sup>

No hay información que demuestre la presencia de inmunodeficiencias infantiles o trastornos del desarrollo asociados con infliximab. Se ha observado un desarrollo normal de células T y B, concentraciones normales de inmunoglobulinas y presentan respuestas adecuadas a la vacunación (SIGN 2++).<sup>298,283</sup> Sin embargo, hay un reporte de caso sobre una infección mortal de tuberculosis diseminada en un niño expuesto a infliximab en el útero, que recibió

una vacuna contra la tuberculosis.<sup>299</sup> Por esta razón, las vacunas vivas atenuadas (VVA-LAV) no deben administrarse dentro de los primeros 6 meses posparto o hasta que los niveles de anti-FNT-α ya no sean detectables (SIGN 2+).



### Recomendaciones

- *Se recomienda el uso de infliximab durante todo el embarazo siempre y cuando tenga indicación clínica. Cuando se presenta la remisión sostenida de la psoriasis se recomienda suspender al final del segundo trimestre de embarazo (aproximadamente en la semana 24 de gestación) (SIGN C)*
- *Se puede utilizar la terapia con infliximab durante la etapa de lactancia materna (SIGN C)*

## ANTI-IL-12/23

BORRADOR

### Ustekinumab

Existe evidencia muy limitada en cuanto el uso de ustekinumab en pacientes embarazadas. La información proviene de estudios observacionales y de registros epidemiológicos. La administración de ustekinumab no se asoció con incremento en la presencia de aborto espontáneo o malformaciones congénitas. Solo en un estudio fue reportado el caso de aborto espontáneo en una paciente con otros factores de riesgo (SIGN 2++).<sup>300,301,302,268</sup>

De acuerdo con las instrucciones de la etiqueta del biológico, el ustekinumab debe suspenderse 15 semanas antes del embarazo planificado (SIGN 2++).

Actualmente no hay datos de estudios que demuestren si el ustekinumab pasa a la leche materna humana (SIGN 2++).<sup>303</sup>



### Recomendaciones

- *No se recomienda administrar el ustekinumab durante el embarazo (SIGN D)*
- *Se recomienda suspender el ustekinumab 15 semanas antes del embarazo, valorando el riesgo-beneficio de esta acción (SIGN B)*

- **No se recomienda administrar ustekinumab durante el periodo de lactancia (SIGN D)**
- 

*Apremilast, anti-IL-17, anti-IL-23*

*No hay estudios en humanos que demuestren los efectos de los biológicos anti-IL-17 y anti-IL-23 durante el embarazo y el periodo de lactancia.*

Los estudios en modelos animales realizados con apremilast, secukinumab y brodalumab no mostraron ningún efecto tóxico en el desarrollo embrionario del espécimen. Un estudio realizado en monos expuestos a ixekizumab mostró incremento en las muertes neonatales.<sup>304</sup>



### **Recomendaciones**

---

- **No se recomienda el uso de apremilast, anti-IL-17 y anti-IL-23 durante el embarazo y periodo de lactancia, debido a que al momento no existe evidencia suficiente que evalúe su eficacia y seguridad en esta población (Punto de buena práctica)**
- 

**Pregunta 7. ¿Cuál es la seguridad de los medicamentos sistémicos en pacientes con psoriasis e infección por virus de la hepatitis B y C?**

(Recomendaciones clínicas - Perspectiva individual – Opciones múltiples)

#### **Detalles de la pregunta**

**Pacientes:** hombres y mujeres mayores de 18 años de edad con psoriasis moderada a grave (todas las variantes) con infección por virus de la hepatitis B y C (Anti-HBc +, HbsAg +, Anti-HVC +).

#### **Opciones de tratamiento (intervenciones)**

- Acitretina
- Apremilast
- Ciclosporina
- Metotrexato
- Anti-FNT $\alpha$
- ANTI-IL-12/23
- Anti-IL-17

- Anti-IL-23

**Intervención de referencia:** manejo conservador (tópico) o no tratamiento.

**Comparadores directos:** no intervención.

### Resultados de interés

- Fibrosis hepática, cirrosis hepática, alteraciones en la función hepática, reactivación de la infección por VHB y VHC, aumento en la carga viral, trasplante hepático

**Entorno: ambulatorio** (comunitario).

**Perspectiva:** médico especialista en dermatología.

**Puntos que no se incluyen:** manejo de artritis psoriásica.

### Antecedentes

Un aspecto importante a considerar en pacientes con psoriasis moderada a grave que sean candidatos para terapias sistémicas es la realización de pruebas de tamizaje para la detección de infección por VHB y VHC mediante un panel viral.

**Cuadro 2. Marcadores serológicos de la hepatitis B en diferentes fases de la infección**

Fase de la infección	Marcadores					
	HBsAg	AntiHBs	IgG	IgM	HBeAg	AntiHBe
Periodo de incubación tardío	+	-	-	-	+/-	-
Hepatitis aguda	+	-	+	+	+	-
Hepatitis aguda HbsAg negativa	-	-	+	+	-	-
Portador HbsAg sano	+	-	+++	-	-	+
Hepatitis B crónica replicativa	+	-	+++	+/-	+	-
Hepatitis crónica mínimamente replicativa	+	-	+++	-	-	+
Infección HBV pasada reciente	-	+++	++	+/-	-	+
Infección VHB pasada distante	-	+/-	+/-	-	-	-
Vacunación reciente	-	++	-	-	-	-

HBsAg: proteína codificada en el DNA viral, localizada en la superficie de la envoltura del virus. HBcAg: cada una de las 180 copias de la proteína que conforma la cápside icosaédrica. HBeAg: proteína que ancla el DNA viral a la cápside. Su presencia en suero refleja existencia de replicación viral. HBV DNA: material genético específico del virus. Su detección es por PCR (reacción en cadena de la polimerasa). Anti-HBs: anticuerpo con especificidad frente a HBsAg. Anti-HBc: anticuerpo con especificidad frente a HBcAg. IgM anti-HBc: anticuerpo de clase IgM con especificidad frente a HBcAg. Anti-HBe: anticuerpo con especificidad frente a HBeAg

## **¿Cómo seleccionar el tratamiento sistémico más seguro en pacientes con psoriasis e infección por virus de la hepatitis B o C?**

Es indispensable asegurar que el paciente se involucre en profundidad en la toma de decisiones al momento de elegir una estrategia terapéutica, exponiendo los riesgos y beneficios con base en el conocimiento de los datos de eficacia y seguridad de las diversas intervenciones farmacológicas. El médico dermatólogo deberá ser el nexo para establecer una adecuada aplicabilidad de la evidencia científica en el paciente, asegurando un grado de cumplimiento terapéutico satisfactorio, estableciendo un manejo multidisciplinario, mejoras en el régimen dietético, definiendo en conjunto modificaciones significativas en el estilo de vida de los pacientes, con el fin de alcanzar objetivos específicos de forma realista, de manera efectiva y segura

Establecer un régimen terapéutico seguro en personas con psoriasis e infección por hepatitis B y C se logra conociendo todos los aspectos que rodean al paciente con psoriasis y articulando de manera adecuada el régimen terapéutico a su dinámica de la vida diaria

Se deberán establecer criterios claros que promuevan un diálogo asertivo entre médico y paciente, por lo cual el dermatólogo deberá tener una actitud personalizada supeditada al tipo de paciente (preferencias, usos y costumbres). Siempre se deben establecer objetivos terapéuticos realistas y plazos concretos para su cumplimiento y, en su caso, definir en qué momento se debe considerar falla del tratamiento en el manejo de la psoriasis. Se debe cumplir con evaluaciones clínicas y de laboratorio antes de iniciar tratamiento con este grupo farmacológico.

## **¿Cuál es la certeza en la evidencia de la seguridad de los tratamientos sistémicos en pacientes con psoriasis e infección por virus de la hepatitis B y C?**

La mayor parte de la información de la seguridad de los tratamientos sistémicos proviene de evidencia indirecta y de estudios de reporte de casos. No hay información de adecuada calidad metodológica, ya que un criterio de exclusión en los ECA fue la presencia de daño hepático o infección por virus de hepatitis. Se requiere de información de mayor calidad para tener un posicionamiento terapéutico más certero.



---

***RECOMENDACIÓN CLAVE***  
***LOS PACIENTES CON HEPATITIS VIRAL NO DEBEN SER***  
***TRATADOS CON TERAPIAS INMUNOSUPRESORAS DURANTE LA***  
***ETAPA AGUDA DE LA ENFERMEDAD***

---

## Tratamientos sistémicos no biológicos

### Acitretina

La acitretina es potencialmente hepatotóxica y la infección por virus de hepatitis es considerada una contraindicación relativa de su uso (SIGN 1+).<sup>54</sup> Sin embargo, el uso de acitretina puede ser apropiado en pacientes sin datos de daño hepático detectado por laboratorio o por ultrasonido o FibroScan. Como se ha comentado en la presente guía, el uso de acitretina como monoterapia resulta en una baja eficacia que aunado a los EA en el hígado limitan su uso de manera importante.



#### Recomendaciones

*Se recomienda administrar acitretina en pacientes con infección crónica de VHC (anti-VHC positivo) y pacientes con HbsAg +, anti-Hbc + siempre realizando una valoración conjunta con un gastroenterólogo, aunado a un monitoreo estrecho de la función hepática y conteo viral (SIGN B)*

BORRADOR

### Apremilast

Existe poca evidencia del uso de apremilast en pacientes con hepatitis viral. En un estudio observacional se reportó un caso de psoriasis y coinfección de VHC y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tratado con apremilast. No se demostró empeoramiento de la función hepática o reactivación viral (SIGN 3).<sup>305</sup>



#### Recomendaciones

*No se recomienda el uso de apremilast debido a que no hay evidencia suficiente de su uso en pacientes con hepatitis viral por VHB y VHC (SIGN D)*

### Ciclosporina

El papel de la ciclosporina en pacientes con hepatitis viral no está del todo claro. Hay múltiples estudios observacionales que demuestran la posibilidad de reactivación del VHB y VHC tras el uso de ciclosporina en pacientes con inmunocompromiso (SIGN 2+).<sup>306,307</sup>

El uso de ciclosporina se ha asociado a recurrencia y progresión del VHC, que puede llevar al desarrollo de fibrosis grave y cirrosis (SIGN 3).<sup>308</sup> La ciclosporina incrementa el riesgo de reactivación del VHB en pacientes con antígeno de superficie negativo (HbsAg -) y anticuerpos contra el core del VHB positivo (Anti-HBc +) en pacientes trasplantados (SIGN 3).<sup>309</sup>

En un estudio de cohorte de pacientes con artritis reumatoide que eran anti-HBc + o anti-HBs + tratados con ciclosporina, no se presentaron casos de reactivación del VHB (SIGN 2++).<sup>310</sup> Sin embargo, no se debe subestimar el riesgo de la ciclosporina para reactivar el VHB a las dosis utilizadas en los pacientes con psoriasis. Las indicaciones acerca del uso de ciclosporina en este subgrupo de pacientes no se encuentran bien establecidas.



### **Recomendaciones**

- **Se recomienda el uso de ciclosporina en pacientes anti-HCV + siempre utilizando terapia antiviral y realizando una valoración conjunta con un gastroenterólogo, aunado a un monitoreo estrecho de la función hepática y conteo viral (SIGN B)**
- **No se debe administrar ciclosporina en pacientes HbsAg + y anti-Hbc + (SIGN C)**

### **Metotrexato**

La evidencia disponible acerca del uso del MTX en pacientes con VHB, proviene de pacientes con enfermedades reumatólogicas o enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>311,312</sup> Los datos de seguridad al administrar MTX en pacientes con historial de infección por VHB no resultan confiables (SIGN 3).<sup>311,313</sup> Las guías de práctica clínica internacionales están de acuerdo en evitar el uso de MTX en todos los pacientes con marcadores séricos que indiquen exposición a los VHB y VHC.<sup>314,54,19,48</sup>

El MTX es hepatotóxico y se ha relacionado con la reactivación de la infección por VHB (SIGN 2-).<sup>315,316,317</sup>



### **Recomendaciones**

- No se debe recomendar el uso de MTX en pacientes con psoriasis y con anti-VHC +, HbsAg + y anti-Hbc + (SIGN A)**

## Tratamientos sistémicos biológicos

### Anti-FNT $\alpha$

El FNT $\alpha$  juega un papel muy importante para combatir la infección por los virus de la hepatitis, es por esto que una disminución en la actividad del FNT $\alpha$  puede producir un empeoramiento o reactivación de la infección por VHB (SIGN 2++).<sup>318</sup>

Existen algunos estudios observacionales de pacientes tratados con anti-FNT $\alpha$  con enfermedades reumatólogicas o enfermedad inflamatoria intestinal, muestran casos de reactivación del VHB (SIGN 2+).<sup>319,320,321</sup>

Actualmente no está claro si los biológicos que conforman el grupo anti-FNT $\alpha$  conllevan riesgos diferentes de reactivación del VHB (SIGN 2+).<sup>322</sup> Algunos estudios sugieren un riesgo importante de reactivación del VHB para infliximab, en comparación con otros biológicos anti-FNT $\alpha$  (SIGN 2+).<sup>319</sup>

El margen temporal de tratamiento dentro de los estudios varió en un rango de 24 semanas a 6 años, donde el etanercept fue el anti-FNT $\alpha$  administrado con mayor frecuencia seguido de adalimumab e infliximab.<sup>323,324</sup> En un estudio observacional se identificaron 26 publicaciones que involucraban a 61 pacientes con VHC, quienes recibieron biológicos anti-FNT $\alpha$ . Estos pacientes no presentaron cambios significativos en la función hepática y en la carga viral (SIGN2++).<sup>325</sup>

En otro estudio de 15 pacientes con VHC y artritis psoriásica en el que se les administró un anti-FNT $\alpha$ , no mostraron un cambio significativo en las enzimas hepáticas y en la carga viral (SIGN 2+).<sup>326</sup> No existe evidencia del efecto de certolizumab en pacientes con VHC.

En un estudio de 257 pacientes con HbsAg + o anti-HBc + recibieron anti-FNT $\alpha$ , 39% de los pacientes fueron HbsAg + y 5%, anti-HBc positivo. La reactivación viral fue más frecuente en pacientes sin profilaxis antiviral en comparación con los que sí la recibieron (62% vs. 23%  $p = 0.003$ ). Los pacientes con anti-HBc + suponen un menor riesgo de reactivación viral, en comparación con pacientes HbsAg +. Los estudios sugieren que se debe evitar los tratamientos biológicos en pacientes con HbsAg +; sin embargo, si se considera necesaria su administración los pacientes deben recibir antivirales profilácticos antes de iniciar el tratamiento para psoriasis (SIGN 2+).<sup>319</sup>

En una revisión que analizó la reactivación del VHB y VHC en pacientes con psoriasis, a los cuales se les administró un tratamiento con biológicos, la reactivación del virus se observó en 2 de 175 pacientes que eran anti-HBc +, en 3 de 97 pacientes con VHC y 8 de 40 pacientes HbsAg + (SIGN 2+).<sup>327</sup> Este estudio concluyó que los tratamientos biológicos representan un riesgo mínimo de reactivación viral en pacientes con anticuerpos anti VHC o anti-HBc +, pero el riesgo fue considerable en pacientes HbsAg +.

Existen algunos estudios del uso exitoso de etanercept en pacientes con psoriasis e infección por VHC (SIGN 2++).<sup>326,328,329,330,331,332,333,334,335</sup>

En ECA de fase 2 se utilizó etanercept como adyuvante de interferón y ribavirina para el tratamiento de la infección por VHC. En los pacientes tratados bajo este esquema se observó un mayor porcentaje de pacientes con ausencia de ARN del VHC y además regresión de la fibrosis hepática, comparado contra el grupo placebo (SIGN 1+).<sup>336</sup>

El uso de infliximab puede ocasionar reacciones hepáticas graves poco frecuentes, en algunos casos fatales, o llevar a la necesidad de trasplante hepático. También se advierte la posibilidad de reactivación del VHB, por lo que se recomienda el monitoreo de los portadores de VHB durante varios meses después de iniciar el tratamiento (SIGN 3).<sup>337</sup>



### **Recomendaciones**

- **Se recomienda utilizar los inhibidores de FNT $\alpha$  en pacientes con anti-VHC + y anti-Hbc +, siempre utilizando tratamiento o profilaxis antiviral y realizando una valoración conjunta con un gastroenterólogo, aunado a un monitoreo estrecho de la función hepática y conteo viral (SIGN B)**
- **No se recomienda utilizar los inhibidores del FNT $\alpha$  en pacientes HbsAg + (SIGN B)**

### Ustekinumab

El perfil de seguridad de ustekinumab en pacientes con hepatitis es poco claro. En un estudio observacional se evaluó la seguridad del uso de ustekinumab en pacientes con psoriasis e infección con VHB y VHC. La reactivación viral y el cáncer hepatocelular fueron reportados en 1 de 4 pacientes con VHC y en 2 de 7 pacientes con HbsAg + en pacientes que no habían recibido profilaxis antiviral. La reactivación no se observó en tres pacientes con HbsAg - pero anti-HBc + (SIGN 3).<sup>338</sup>

En otros estudios se han documentado algunos casos de reactivación del VHB con el uso de ustekinumab (SIGN 3).<sup>339,340,194</sup> En otro estudio, por el contrario, se informó el éxito de uso de ustekinumab en pacientes con psoriasis sin impacto sobre la función hepática o en la carga viral de pacientes con infección coexistente por VHC (SIGN 3).<sup>194</sup>



### Recomendaciones

BORRADOR

- **No se recomienda administrar ustekinumab en pacientes con anti-HCV + ni en pacientes con HbsA + (SIGN B)**
- **Se recomienda considerar el uso de ustekinumab en pacientes anti-Hbc + siempre utilizando tratamiento o profilaxis antiviral y realizando una valoración conjunta con un gastroenterólogo, aunado a un monitoreo estrecho de la función hepática y conteo viral (SIGN D)**

## Anti-IL-17

El uso de secukinumab en pacientes con hepatitis viral fue reportado en cinco pacientes con VHB, tres pacientes con VHC y un paciente con coinfección por VHB y VHC. No se presentó elevación significativa de las enzimas hepáticas o reactivación viral en ninguno de los pacientes (SIGN 3).<sup>327,341,342</sup>



### Recomendaciones

*Se recomienda considerar la utilización de anti-IL-17 en pacientes con psoriasis y con anti-VHC +, HbsAg + y anti-Hbc +, siempre utilizando tratamiento o profilaxis antiviral y realizando una valoración conjunta con un gastroenterólogo, aunado a un monitoreo estrecho de la función hepática y conteo viral (SIGN D)*

## Anti-IL-23

No existe evidencia de datos para los biológicos anti-IL-23.



### Recomendaciones

*No se recomienda emplear los anti-IL-23 en pacientes con psoriasis y hepatitis viral ya que no existe evidencia suficiente que respalde su seguridad en esta población (Punto de buena práctica)*

**Pregunta 7. ¿Cuál es la seguridad de los medicamentos sistémicos en pacientes con psoriasis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)?**  
(Recomendaciones clínicas - Perspectiva individual – Opciones múltiples)

**Detalles de la pregunta**

**Pacientes:** hombres y mujeres mayores de 18 años de edad con psoriasis moderada a grave (todas las variantes) con psoriasis e infección por VIH.

**Opciones de tratamiento (intervenciones)**

- Acitretina
- Apremilast
- Ciclosporina
- Metotrexato
- Anti-FNT $\alpha$
- ANTI-IL-12/23
- Anti-IL-17
- Anti-IL-23

**Intervención de referencia:** no tratamiento.

**Comparadores directos:** placebo.

**Resultados de interés**

- Para VIH: mortalidad, infecciones oportunistas, necesidad de recibir antibiótico, incremento de la carga viral, disminución del conteo de linfocitos T CD 4
- Para tuberculosis latente: reactivación de la tuberculosis, diseminación de la tuberculosis

**Entorno: ambulatorio** (comunitario).

**Perspectiva:** médico especialista en dermatología.

**Puntos que no se incluyen:** manejo de artritis psoriásica.

**Antecedentes**

Un aspecto importante a considerar en pacientes con psoriasis moderada o grave que sean candidatos para terapias sistémicas es la realización de pruebas de tamizaje para la detección de infección por VIH.

**¿Cómo seleccionar el tratamiento sistémico más seguro en pacientes con psoriasis e infección por VIH?**

Es indispensable asegurar que el paciente se involucre en profundidad en la toma de decisiones al momento de elegir una estrategia terapéutica, exponiendo los riesgos y beneficios con base en el conocimiento de los datos de eficacia y seguridad de las diversas intervenciones farmacológicas. El médico dermatólogo e infectólogo deberá ser el nexo para establecer una adecuada aplicabilidad de la evidencia científica en el paciente, asegurando un grado de cumplimiento terapéutico satisfactorio, estableciendo un manejo multidisciplinario, mejoras en el régimen dietético, precisando en conjunto modificaciones significativas en el estilo de vida de las pacientes, con el fin de alcanzar objetivos específicos de forma realista, de manera efectiva y segura

Establecer un régimen terapéutico seguro en los pacientes con psoriasis e infección por VIH, se logra conociendo todos los aspectos que rodean al paciente con psoriasis y articulando de manera adecuada el régimen terapéutico a su dinámica de la vida diaria.

Se deberán establecer criterios claros que promuevan un diálogo asertivo entre médico y paciente, por lo cual el dermatólogo deberá tener una actitud personalizada supeditada al tipo de paciente (preferencias, usos y costumbres). Siempre se deben establecer objetivos terapéuticos realistas y plazos concretos para su cumplimiento y, en su caso, definir en qué momento se debe considerar falla del tratamiento en el manejo de la psoriasis. Se debe cumplir con evaluaciones clínicas y de laboratorio antes de iniciar tratamiento con este grupo farmacológico.

### **¿Cuál es la certeza en la evidencia de la seguridad de los tratamientos sistémicos en los pacientes con psoriasis e infección por VIH?**

Hay poca evidencia sobre el uso de terapias inmunosupresoras sistémicas para el tratamiento de la psoriasis en pacientes con VIH.

La información actual sugiere que las terapias biológicas pueden ser efectivas para los casos de psoriasis recalcitrantes a otros agentes sistémicos y pueden tener un efecto positivo en los recuentos de CD4 y virus cuando se usan en combinación con una terapia antirretroviral altamente activa. Se necesita mayor densidad de evidencia de buena calidad para tener un posicionamiento terapéutico más claro en este subgrupo. La mayor parte de la evidencia proviene de estudios observacionales.

### **Acitretina**

La acitretina es considerada como tratamiento de segunda línea para la psoriasis moderada y grave en pacientes con VIH (SIGN 2+).<sup>343</sup>

En un estudio de 11 pacientes con psoriasis y VIH fueron tratados con acitretina como monoterapia, se presentó aclaramiento significativo en 36% de ellos después de 20 semanas de tratamiento, sin presentar deterioro en la función inmune (SIGN 3).<sup>344</sup>



## Recomendaciones

**Se recomienda administrar acitretina para el tratamiento de pacientes con psoriasis e infección con VIH como tratamiento de segunda línea (SIGN B)**

### Metotrexato

Existe un estudio en donde se analizaron ocho casos individuales del uso de MTX en el tratamiento de la psoriasis y artritis psoriásica, los cuales eran positivos a VIH. Cuatro pacientes con psoriasis que fueron tratados con MTX presentaron una eficacia variable. Uno de los pacientes desarrolló encefalopatía tóxica, la cual mejoró posterior a la interrupción del tratamiento, a pesar de esto falleció 5 meses después a causa de neumonía por *pneumocystis jiroveci*. Ninguno de los cuatro pacientes recibió terapia con un agente antirretroviral para VIH (SIGN 3).<sup>345</sup>

BORRADOR

En otro estudio se reportaron los casos de cuatro pacientes que fueron tratados con un agente antirretroviral y que además recibieron profilaxis apropiada contra infecciones oportunistas. En un paciente, el MTX se administró a dosis de 525 mg una vez por semana para tratar el sarcoma de Kaposi. En 2 de 4 casos, los pacientes desarrollaron neumonía por *pneumocystis jiroveci* (SIGN 3).<sup>346,347</sup>



## Recomendaciones

**No se recomienda administrar metotrexato para el tratamiento de pacientes con psoriasis e infección con VIH (SIGN D)**

### Ciclosporina A

Existen dos informes de caso que informaron resultados satisfactorios en pacientes con psoriasis e infección con VIH. Las manifestaciones cutáneas y articulares mejoraron rápidamente sin reportarse procesos infecciosos durante 2 y 8 años. Ambos pacientes fueron tratados con un agente antirretroviral (SIGN 3).<sup>348,349</sup>



## Recomendaciones

**No se recomienda administrar ciclosporina A para el tratamiento de pacientes con psoriasis e infección con VIH (SIGN D)**

### Anti-FNT $\alpha$

#### Adalimumab

Existe el reporte de un caso de respuesta satisfactoria en el manejo de la psoriasis más VIH con adalimumab. El paciente fue tratado con HAART (por su traducción al español: terapia antirretroviral de gran actividad), el recuento de linfocitos CD4 y recuento viral mejoraron significativamente después de 30 meses de tratamiento (SIGN 3).<sup>350</sup>

#### Etanercept

Se identificaron cinco reportes de caso de resultados satisfactorios de pacientes con psoriasis y VIH tratados con etanercept; los cinco pacientes se encontraban recibiendo HAART, se presentó aumento en el recuento de linfocitos CD4 o permanecieron sin cambios; además, el recuento viral se volvió indetectable o se mantuvo constante durante el tratamiento (SIGN 3).<sup>351,352,353,354,355</sup> En dos pacientes también se presentó coinfección con VHC, la cual permaneció sin cambios durante el tratamiento con etanercept (SIGN 3).<sup>351,354</sup>

La duración máxima del tratamiento fue de 6 años.<sup>355</sup> Se informó solo un evento adverso manifestado como infecciones polimicrobianas recurrentes que incluyeron celulitis enterocócicas, cistitis y bacteriemia, además de neumonía por *Pseudomonas* y artritis séptica. El tratamiento con etanercept fue suspendido a los 6 meses; sin embargo, 4 meses después de la interrupción el paciente falleció por etiología infecciosa (SIGN 3).<sup>354</sup>

#### Infliximab

Se identificaron tres estudios que reportaron seis casos de resultados satisfactorios en pacientes con psoriasis y VIH tratados con infliximab (SIGN 3).<sup>356,357,358</sup> En uno de los estudios, 15 pacientes con VIH presentaban diversas enfermedades reumatólogicas, fueron asignados a recibir etanercept seguido de adalimumab e infliximab si no se presentaba mejoría clínica con etanercept. Dos de tres pacientes que recibieron adalimumab presentaron una respuesta parcial. Los tres pacientes tratados con infliximab mostraron una respuesta satisfactoria al final del tratamiento, uno de ellos presentó un absceso facial que respondió al tratamiento con antibiótico y pudo continuar con infliximab sin presentar otras complicaciones. Seis de los pacientes tratados con infliximab fueron manejados con HAART

BORRADOR

y los recuentos de linfocitos CD4 y recuento viral mejoraron o se mantuvieron estables (SIGN 3).<sup>356</sup>

No se cuenta con evidencia para certolizumab.



### **Recomendaciones**

**Se recomienda la administración de inhibidores de FNT $\alpha$ , a excepción de certolizumab, para el tratamiento de pacientes con psoriasis e infección con VIH, aunado a la valoración de un médico infectólogo, vigilando de manera estrecha el recuento de linfocitos T CD4 y la carga viral (SIGN D)**

## **Anti-IL12/23**

### **Ustekinumab**

BORRADOR

Se encontraron tres estudios de series de casos en donde se informaron resultados satisfactorios en pacientes con psoriasis e infección con VIH tratados con ustekinumab y HAARP. El recuento de linfocitos T CD4 y viral fueron estables o presentaron mejoría (SIGN 3).<sup>359,360,245</sup>



### **Recomendaciones**

**Se recomienda la administración de ustekinumab para el tratamiento de pacientes con psoriasis e infección con VIH, aunado a la valoración de un médico infectólogo, vigilando de manera estrecha el recuento de linfocitos T CD4 y la carga viral (SIGN D)**

## Anti-IL-17 e IL-23

No existe evidencia sobre el uso de biológicos anti-IL-17 e IL-23 en pacientes con VIH.



### Recomendaciones

**No se recomienda utilizar los biológicos anti-IL-27 e IL-23 en pacientes con VIH ya que no existe evidencia suficiente que respalde su seguridad en esta población (Punto de buena práctica)**

## Pregunta 8. ¿Cuál es la seguridad de los medicamentos sistémicos en pacientes con psoriasis y tuberculosis latente?

(Recomendaciones clínicas - Perspectiva individual – Opciones múltiples)

### Detalles de la pregunta

**Pacientes:** hombres y mujeres mayores de 18 años de edad con psoriasis moderada y grave (todas las variantes) con psoriasis y tuberculosis latente.

### Opciones de tratamiento (intervenciones)

- Acitretina
- Apremilast
- Ciclosporina
- Metotrexato
- Anti-FNT $\alpha$
- ANTI-IL-12/23
- Anti-IL-17
- Anti-IL-23

**Intervención de referencia:** no tratamiento.

**Comparadores directos:** placebo.

### Resultados de interés

- Reactivación de la tuberculosis, diseminación de la tuberculosis

**Entorno: ambulatorio** (comunitario).

**Perspectiva:** médico especialista en dermatología.

**Puntos que no se incluyen:** manejo de artritis psoriásica.

### Antecedentes

Todos los pacientes con psoriasis candidatos a terapias sistémicas deben realizarse un tamizaje para tuberculosis latente con la prueba de tuberculina o el ensayo de interferón gama (IGRA).<sup>361</sup>

Un resultado positivo requiere valoración médica y una radiografía de tórax. Una radiografía de tórax normal sugiere la presencia de tuberculosis latente, en cuyo caso se requiere

administrar insoniazida u otro tratamiento profiláctico por 1 o 2 meses antes de iniciar tratamiento sistémico.<sup>361,362</sup>

La psoriasis *per se* podría representar un factor de riesgo independiente para la tuberculosis ya que, curiosamente, se encontró una alta prevalencia inesperada en pacientes afectados por dicha enfermedad (18.0%), incluso ajustando por edad, trabajo y otros parámetros.<sup>363</sup>

**¿Cómo seleccionar el tratamiento sistémico más seguro en pacientes con psoriasis y tuberculosis latente?**

Es indispensable asegurar que el paciente se involucre en profundidad en la toma de decisiones al momento de elegir una estrategia terapéutica, exponiendo los riesgos y beneficios con base en el conocimiento de los datos de eficacia y seguridad de las diversas intervenciones farmacológicas. El médico dermatólogo e infectólogo deberá ser el nexo para establecer una adecuada aplicabilidad de la evidencia científica en el paciente, asegurando un grado de cumplimiento terapéutico satisfactorio, estableciendo un manejo multidisciplinario, mejoras en el régimen dietético, precisando en conjunto modificaciones significativas en el estilo de vida de los pacientes, con el fin de alcanzar objetivos específicos de forma realista, de manera efectiva y segura.

Establecer un régimen terapéutico seguro en pacientes con psoriasis y tuberculosis, se logra conociendo todos los aspectos que rodean al paciente con psoriasis y articulando de manera adecuada el régimen terapéutico a su dinámica de la vida diaria.

Se deberán establecer criterios claros que promuevan un diálogo asertivo entre médico y paciente, por lo cual el dermatólogo deberá tener una actitud personalizada supeditada al tipo de paciente (preferencias, usos y costumbres). Siempre se deben establecer objetivos terapéuticos realistas y plazos concretos para su cumplimiento y, en su caso, determinar en qué momento se debe considerar falla del tratamiento en el manejo de la psoriasis. Se debe cumplir con evaluaciones clínicas y de laboratorio antes de iniciar tratamiento con este grupo farmacológico.

**¿Cuál es la certeza en la evidencia de la seguridad de los tratamientos sistémicos en pacientes con psoriasis y tuberculosis latente?**

Existe poca evidencia acerca de la seguridad de las terapias sistémicas en pacientes con tuberculosis latente, buena parte de la información proviene de estudios observacionales, como las series de casos, registros poblacionales y, en ocasiones, de evidencia indirecta. En el caso de ustekinumab fueron incluidos pacientes con tuberculosis latente en un ECA, lo que provee información con un menor riesgo de sesgo, al igual que guselkumab en los ECA VOYAGE 1 y 2, aunque con una muestra poco representativa. Se requiere evidencia más robusta acerca de la seguridad de los tratamientos biológicos en este subgrupo de pacientes.

## Metotrexato

El uso de MTX induce inmunosupresión y reactivación de la tuberculosis latente. Se han informado algunos casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en pacientes con artritis reumatoide y en pacientes con psoriasis tratados con MTX (SIGN 3).<sup>364,365,366</sup>



### Recomendaciones

**Se recomienda la administración de metotrexato para el tratamiento de pacientes con psoriasis y con tuberculosis latente posterior a la administración de profilaxis para tuberculosis (SIGN D)**

## Ciclosporina

Altas dosis de ciclosporina A se han asociado con reactivación de la tuberculosis en pacientes con trasplante de órgano, pero en ningún caso de pacientes con psoriasis (SIGN 1+).<sup>367,368,369</sup>

BORRADOR



### Recomendaciones

**Se recomienda la administración de ciclosporina para el tratamiento de pacientes con psoriasis y con tuberculosis latente posterior a la administración de profilaxis para tuberculosis (SIGN A)**

## Acitretina

No hay evidencia de reactivación de la tuberculosis latente con el uso de acitretina (SIGN 1+).<sup>48</sup>



### Recomendaciones

**Se recomienda la utilización de acitretina para el tratamiento de la psoriasis en pacientes con tuberculosis latente (SIGN A).**

## Anti FTN $\alpha$

Algunas publicaciones describen múltiples casos de pacientes con tuberculosis que se han expuesto a biológicos anti-FTN $\alpha$  (SIGN 3).<sup>370,371</sup> Los efectos de la exposición a biológicos anti-FNT $\alpha$  en pacientes con tuberculosis proviene de registros documentados por la FDA. Se han notificado 144 de 100 000 pacientes que recibieron infliximab y 35 de 100 000 pacientes recibieron etanercept. Entre los agentes anti-FNT $\alpha$ , el infliximab es el que se encuentra asociado con mayor frecuencia de reactivación de tuberculosis latente, esto puede ser debido a la exposición prolongada y al bloqueo significativo que produce el biológico (SIGN 3).<sup>372</sup>

### Certolizumab

El certolizumab también puede producir reactivación de la tuberculosis latente, sobre todo en pacientes que no recibieron profilaxis con isoniazida (SIGN 3).<sup>373,374</sup>



### Recomendaciones

BORRADOR

**Se recomienda administrar inhibidores de FNT $\alpha$  en pacientes con psoriasis y tuberculosis latente después de que se haya iniciado la profilaxis para tuberculosis durante al menos un mes (SIGN D)**

## ANTI-IL-12/23

### Ustekinumab

En un estudio fase 3 en que se administró ustekinumab, fueron identificados 167 pacientes con tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento; uno que recibió isoniazida como profilaxis presentó reactivación de la tuberculosis latente. Otro caso de reactivación fue reportado con la administración de ustekinumab, a pesar de que la profilaxis con isoniazida había sido administrada (SIGN 1+).<sup>375</sup>



### Recomendaciones

**Se recomienda administrar ustekinumab en pacientes con psoriasis y tuberculosis latente después de que se haya iniciado la profilaxis para tuberculosis con isoniazida durante al menos 1 mes (SIGN B)**

## Anti-IL-17, IL-23

Hasta el momento no se han comunicado casos de reactivación con el uso de apremilast, anti-IL-17 (SIGN 2+) o anti-IL-23 (SIGN 3)<sup>111,376,376</sup>

En los resultados analizados de los estudios VOYAGE-1 Y VOYAGE-2, 69 pacientes con tuberculosis latente fueron asignados a guselkumab (que recibieron tratamiento concomitante para tuberculosis) y no hubo casos de reactivación de la tuberculosis en el transcurso de 2 años (SIGN 1+).<sup>377</sup>

En el análisis agrupado de nueve ECA no se detectaron casos de tuberculosis activa durante el tratamiento con risankizumab; sin embargo, se requieren más estudios para establecer adecuadamente la seguridad de este biológico en este subgrupo de pacientes (SIGN 1-).<sup>378</sup>



### Recomendaciones

- **Se recomienda la utilización de biológicos anti-IL-17 para el tratamiento de pacientes con psoriasis y tuberculosis latente (SIGN B)**
- **Se recomienda el uso de biológicos anti-IL-23 en pacientes con psoriasis y tuberculosis latente, con administración previa de profilaxis para tuberculosis (SIGN C)**

## Cuadro. Vacunación y tratamientos sistémicos para la psoriasis

VACUNAS	ANTES DE LA TERAPIA	DURANTE LA TERAPIA
<b>INFLUENZA</b>	Vacunar con vacuna antiinfluenza inactivada trivalente o vacuna viva atenuada contra la influenza si está disponible. Pruebas serológicas antes del inicio de la terapia; si es negativo ofrecer vacunación	Vacunación anual con vacuna inactivada La vacunación puede considerarse caso por caso en consulta con expertos
<b>VARICELA- ZÓSTER</b>	Dar una dosis para adultos > 50 años de edad	Contraindicado, pero eficacia y tolerabilidad, se ha demostrado recientemente en estudio retrospectivo Excepto en pacientes con < 0.4 mg/kg/semana de metotrexato La vacunación puede considerarse caso por caso en consulta con expertos
<b>VPH (Virus del papiloma humano)</b>	Recomendado para hombres no vacunados, hombres y mujeres hasta los 26 años de edad	Recomendado para hombres no vacunados, hombres y mujeres hasta los 26 años
<b>HEPATITIS A</b>	Evaluar factores de riesgo, vacunación si es un grupo de alto riesgo, como diabetes, hombres homosexuales y empleados de entornos institucionales	Considerar serología con pruebas posvacunación. Evaluación de factores de riesgo, vacunación si es grupo de alto riesgo, como diabetes, hombres homosexuales y empleados de entornos institucionales
<b>HEPATITIS B</b>	Pruebas serológicas y evaluación de factores de riesgo; en aquellos sin evidencia de enfermedades o inmunidad y factores de riesgo debe ser ofrecida antes de la terapia	Una dosis alta de vacuna; considerar pruebas serológicas posvacunación
<b>NEUMOCOCO</b>	Vacunación con vacuna de polisacárido neumocócico 23 valente (PPSV23) recomendada antes de la terapia	Vacunación con vacuna conjugada neumocócica 13 valente (PCV13) seguido de PPSV23 si no la tiene previamente
<b>HAEMOPHILUS INFLUENZAE Tipo b</b>	Evaluación del estado de vacunación; no vacunado pueden ser vacunados	Vacunar si no la tiene previamente
<b>SRP- TRIPLE VIRAL (sarampión, rubéola y paperas)</b>	Evaluación del estado inmune por historia clínica y prueba serológica; vacunar si es negativo. Si nació después de 1956, pero los factores de riesgo personales pueden modificar la recomendación	Contraindicado La vacunación puede considerarse caso por caso en consulta con expertos
<b>Td/Tdap (téstanos, difteria/tétanos, difteria y tos ferina acelular (Tdap)</b>	Dosis de refuerzo cada 10 años y para personas de alto riesgo, en heridas debe ofrecerse antes de la terapia; sustituir una dosis Td/Tdap Se debe administrar Tdap si el paciente no recibió la vacuna contra la tos ferina y han transcurrido > 2 años de la administración de Td	Dosis de refuerzo cada 10 años y para alto riesgo, en heridas debe ofrecerse antes de la terapia; sustituir una dosis con Tdap
<b>MENINGOCOCO</b>	Evaluación de factores de riesgo; vacunación si es alto riesgo, incluyendo asplenia, deficiencia de complemento o situación de vida grupal	Evaluación de factores de riesgo; vacunación si es alto riesgo, incluyendo asplenia, deficiencia de complemento o situación de vida grupal
<b>POLIOMIELITIS</b>	Evaluación de factores de riesgo, vacunación si es alto riesgo, incluidos los trabajadores de la salud o personal de laboratorio	Evaluación de factores de riesgo, vacunación si es alto riesgo, incluidos los trabajadores de la salud o personal de laboratorio

## **TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS CON TERAPIA TÓPICA Y MODALIDADES DE MEDICINA ALTERNATIVA COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS CON MANEJO SISTEMICO**

**Dr Abraham Alfaro, Dra Esperanza Welsh, Dra Rebeca Rodriguez, Dra Alessandra Miranda, Dra Gabriela Ortega**

Los medicamentos tópicos son los agentes más comunes que se usan para tratar pacientes con psoriasis de leve a moderada. Se utilizan con frecuencia como terapias complementarias para pacientes en fototerapia, terapia sistémica o biológica. La medicina alternativa no forma parte del tratamiento médico convencional sin embargo en esta revisión se decidió realizar una búsqueda sobre la utilidad de esta última.

Esta sección revisará la evaluación de la gravedad de la psoriasis y el manejo y tratamiento de la psoriasis con terapia tópica y modalidades de medicina alternativa (AM) en adultos pacientes con psoriasis.

### **PREGUNTAS CLINICAS**

1. ¿Cuáles son la eficacia, efectividad y eventos adversos de las siguientes terapias? utilizado como monoterapia y / o terapia combinada para tratar la psoriasis en adultos?
  - a. Esteroides tópicos
  - b. Tacrolimus y pimecrolimus tópicos
  - C. Análogos de la vitamina D
  - d. Tazaroteno
  - e. Hidratantes
  - F. Ácido salicílico
  - G. Antralina
  - h. Alquitrán de hulla
  - I. Combinación de agentes biológicos
  - j. Combinación con fármacos NO biológicas
    - i. Metotrexato
    - ii. Ciclosporina
    - iii. Acitretina
    - iv. Apremilast
2. ¿Cuáles son la eficacia, efectividad y eventos adversos de la siguiente alternativa?

medicamentos (AM) utilizados para la psoriasis en adultos?

- a. medicina tradicional china
- b. Terapias a base de hierba
- c. Aloe vera
- d. Hierba de San Juan
- e. Dieta / Suplementos dietéticos
- f. Aceite de pescado
- g. Vitamina D
- h. Cúrcuma (curcumina)
- i. Zinc
- j. Dieta sin gluten
- k. Mente cuerpo
- l. Hipnosis
- m. Reducción del estrés / meditación

## ESTEROIDES TOPICOS

Los esteroides tópicos tienen efectos inflamatorios, antiproliferativos, inmunosupresores y vasoconstrictores. Se ejercen a través de los receptores de corticosteroides intracelulares, que regulan la transcripción de genes. Se pueden usar en el embarazo a dosis menores a 60gr por semana.<sup>379,380</sup>

En adultos, los corticosteroides de potencia moderada a alta son generalmente recomendado como terapia inicial. Las áreas con placas gruesas y crónicas a menudo requieren esteroides de potencia ultra alta. El propionato de halobetasol mejora la Evaluacion Global del medico (PGA) hasta 92% con comparacion con el 39% obtenido con placebo.<sup>381-384</sup> EL clobetasol logra mejoría en la Evaluacion Estática Global del medico (PSGA) de un 68% vs el 21% con el uso de vehículo.<sup>385</sup>

Para los corticosteroides de potencia moderada las tasas de eficacia en varios ECA varían del 70% al 83%.<sup>386</sup> A mayor potencia mayor eficacia pero mas riesgo de EA. Los esteroides IL se dejan para zonas sin respuesta la terapia tópica como uñas, palmas o plantas donde el acetónido de triamcinolona se puede usar hasta 20mg por ml cada 4 semanas.<sup>387</sup>

En una revisión sistemática de 13 estudios aleatorizados realizados hasta por 4 semanas ningún paciente presento reducción del cortisol en ayuno, con clobetasol 0% y con betametasona 18%. No deben de usarse por mas de 12 semanas los de alta y mediana potencia, en zonas extensas de la piel mayor al 20% de la SCT los esteroides de alta potencia solo se sugieren por 4 semanas con una reducción gradual de la frecuencia

Los efectos adversos disminuyen si se alternan con agentes no esteroideos o con esteroides de baja potencia o bien con el manejo proactivo de las zonas clínicamente inactivas 2 veces por semana.<sup>389,390</sup>

Tabla 1. Recomendaciones y grado de recomendación para los esteroides tópicos

Numero de recomendación	Recomendación	Grado
1.1	Esteroides tópicos clase de potencia ultra alta y alta potencia para psoriasis en placa hasta por 4 semanas en áreas no intertriginosas,	A
1.2	Uso de esteroide de cualquier potencia en psoriasis de piel cabelluda por al menos 4 semanas	A
1.3	Se puede considerar el uso de esteroides tópicos durante > 12 semanas si se realiza bajo la supervisión médica.	C

Tabla 2. Nivel de evidencia para los esteroides tópicos

Nivel de Evidencia	Recomendación	Referencia
I	Esteroides tópicos para psoriasis que no afecta áreas intertriginosas, <small>BORRADOR</small>	381,383,385, 391,392,393
I	Uso de esteroide en psoriasis de piel cabelluda	386,391,394

## INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

Los inhibidores tópicos de la calcineurina se unen a la calcineurina, bloqueando su fosforilación y, por tanto, inhibir la activación de las células T y la síntesis de varias citocinas proinflamatorias.

No están aprobados por la FDA sin embargo son especialmente útiles en pieles más finas, como áreas faciales e intertriginosas y utilizados como agentes ahorreadores de esteroides para uso prolongado (> 4 semanas).<sup>395,396</sup>

Varios ECA apoyan el uso de pimecrolimus para el tratamiento de psoriasis en cara así como en sitios intertriginosos 71% de los pacientes tuvieron remisión de las lesiones vs el 21% de los pacientes con grupo placebo con placebo.<sup>395-397</sup>

Se puede utilizar la combinación no indicada en la etiqueta de tacrolimus y ácido salicílico al 6% durante 12 semanas. para el tratamiento de la psoriasis en placas.<sup>398</sup>

Tabla 3. Recomendaciones para el uso tópico de tacrolimus y pimecrolimus en psoriasis

Numero de recomendación	Recomendación (No aprobadas por FDA)	Grado de recomendación
2.1	Uso de tacrolimus al .1% para lesiones de psoriasis en cara o intertriginosas hasta por 8 semanas	B
2.2	Uso de pimecrolimus para la psoriasis inversa de 4 a 8 semanas	B
2.3	Se puede considerar el uso a largo plazo de tacrolimus o pimecrolimus para el tratamiento de la psoriasis inversa,	C
2.4	La combinación no indicada en la etiqueta de tacrolimus y ácido salicílico al 6% durante 12 semanas puede usarse para el tratamiento de la psoriasis en placas.	B

Tabla 4. Nivel de evidencia de pimecrolimus y tacrolimus tópicos

Nivel de evidencia	Recomendación (No aprobada por FDA)	Numero de referencia
I	Uso de tacrolimus al .1% para lesiones de psoriasis en cara o áreas intertriginosas	396, 397
I	Uso de pimecrolimus para la psoriasis inversa	395, 399
II	Uso de tacrolimus al .1% más ácido salicílico al 6%	400
III	Uso a largo plazo de tacrolimus o pimecrolimus para la psoriasis inversa	401

## ANALOGOS DE LA VITAMINA D

Los análogos de la vitamina D ejercen al unirse a los receptores de la vitamina D, que inhiben la proliferación de queratinocitos y mejoran su diferenciación

EL calcipotriol o clacipotrieno y el calcitriol son los sintéticos más usados.

Un ECA doble ciego de 6 semanas en 258 pacientes con psoriasis en placas mostró que el calcitriol pomada tuvo una eficacia comparable, definida como una reducción media de PASI, a la betametasona ungüento de dipropionato al 0,05% (10,6% y 9,67% respectivamente).<sup>383</sup>

Tratamiento con espuma de calcipotrieno durante 8 semanas y gel de calcipotrieno más dipropionato de betametasona durante 4-12 semanas en comparación con placebo era seguro y eficaz para el tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo de leve a moderada.<sup>402,403</sup>

El uso de tratamientos combinados con análogos de vitamina D y esteroides tópico potente de 3 a 52 semanas son más efectivos que cualquiera de los agentes solos para el tratamiento de psoriasis.<sup>404-415</sup>

La eficacia de la vitamina D3 se observa a las 8 semanas, pero no a las 4 semanas, se debe considerar con los pacientes para planificar el tratamiento tópico adecuado. El uso de calcipotrieno o pomada de tacalcitol combinada con hidrocortisona es eficaz para el tratamiento de psoriasis. El calcipotrieno tópico ha mostrado mayor eficacia que el alquitran de hulla al 6% o que el ácido salicílico, pero menos eficacia que el licor carbonis detergens (LCD) al 15%.<sup>416-417</sup>

Existe evidencia que respalda la aplicación de análogos de la vitamina D dos veces al día durante la semana junto con un esteroide tópico de alta potencia dos veces al día los fines de semana. Un estudio abierto en 70 pacientes mostró que el tratamiento con ungüento de calcipotrieno los días laborables y pulverización de clobetasol los fines de semana aplicado dos veces al día durante cuatro semanas es un régimen de tratamiento eficaz para la psoriasis en placas moderada.<sup>389</sup>

El uso de los análogos de la vitamina de en más de 30% de la SCT puede causar hipercalcemia y supresión de la hormona paratiroidea se excede la dosis recomendada, o el paciente tiene una enfermedad renal subyacente o alteración del metabolismo del calcio. Cuando se usa calcipotrieno, aplicaciones de más de 100 gramos por se debe evitar la semana para minimizar este riesgo.<sup>418</sup>

BORRADOR

Tabla 5. Recomendaciones y grado de recomendación para el uso de análogos de la Vitamina D

Número de recomendación	Recomendación	Grado de recomendación
3.1	El uso prolongado de análogos tópicos de vitamina D incluyendo calcipotrieno / calcipotrieno, calcitriol, se recomienda tacalcitol y maxacalcitol para tratamiento de la psoriasis leve a moderada	A
3.2	Uso de espuma de calcipotrieno y calcipotriol más gel de dipropionato de betametasona para el tratamiento de la psoriasis de piel cabelluda leve a moderada hasta por 52 semanas	A
3.3	Ungüento tópico de tacalcitol o calcipotrieno con hidrocortisona se puede utilizar durante 8 semanas para el tratamiento de psoriasis facial	B
3.4	Tratamientos combinados con análogos de vitamina D y esteroides tópicos potentes para la psoriasis es recomendado por hasta 52 semanas	A
3.5	Se recomienda el uso de productos combinados con calcipotriol y corticosteroides para el tratamiento de la psoriasis.	A
3.6	La aplicación de análogos de la vitamina D dos veces al día de lunes a viernes junto con esteroides tópicos de alta potencia dos veces al día los fines de semana puede considerarse para el tratamiento de mantenimiento de la psoriasis.	B
3.7	La aplicación de esteroides tópicos de alta potencia por la mañana y análogos de vitamina D tópicos por la noche es un régimen de	B

	tratamiento eficaz que puede considerarse para el tratamiento de la psoriasis.	
--	--------------------------------------------------------------------------------	--

Tabla 6. Nivel de Evidencia para el uso tópicos de análogos de la vitamina D en psoriasis.

	Nivel de Evidencia	Referencias
Terapia tópica con análogos de la vitamina D	I-II	383,394,419
Tratamiento con espuma de calcipotrieno y gel de calcipotrieno más dipropionato de betametasona para la psoriasis del cuero cabelludo	I	383,394,419,420
Ungüento tópico de tacalcitol o calcipotrieno combinado con hidrocortisona para la psoriasis facial	I-II	421,422
Tratamientos combinados con análogos de vitamina D y esteroides tópicos potentes para la psoriasis	I-II	404,411,423,424
Productos combinados con calcipotrieno y corticosteroides para la psoriasis		413,415,425,426
Aplicación de análogos de la vitamina D dos veces al día durante la semana junto con esteroides tópicos de alta potencia dos veces al día los fines de semana.	I	389
Uso de esteroides tópicos de alta potencia por la mañana y análogos de la vitamina D por la noche	II	427

## TAZAROTENO

El tazaroteno es un retinóide tópico disponible para el tratamiento de la psoriasis desde 1997. Ejerce sus efectos terapéuticos actuando sobre la diferenciación y proliferación de queratinocitos, regulando negativamente la expresión de genes proinflamatorios. El uso de tazaroteno tópico se recomienda por 12 semanas para el tratamiento de la psoriasis leve a moderada con varios estudios demostrando su eficacia.<sup>428-431</sup>

En dos ECA de 1.303 pacientes con psoriasis en placas, 40% y 51% de los pacientes tratados con tazaroteno al 0,1% y al 0,05%, respectivamente) comparado al 25% de los pacientes tratados solo con el vehículo una vez al día durante 12 semanas lograron el éxito del tratamiento, definiendo como evaluación general de la actividad de psoriasis como leve, mínima o nula ( $P=0.04$ ).<sup>432</sup>

Un ECA de 12 semanas mostró que la eficacia del gel de tazaroteno al 0,1% para el tratamiento de la psoriasis en placas era comparable a la crema de fluocinonida.<sup>429</sup>

Un ECA doble ciego comparó la eficacia de la crema de tazaroteno al 0,1% con clobetasol crema al 0,05% ambos bajo oclusión durante 12 semanas para la psoriasis ungueal. Se

evaluó la eficacia utilizando el índice de gravedad de la psoriasis ungueal (NAPSI). A las 12 semanas, ambos grupos mostraron importante mejoría en NAPSI.<sup>433</sup>

Dentro de los riesgos y efectos adversos son eritema, ardor, prurito y descamación se pueden reducir utilizando una formulación en crema, combinando el tazaroteno con humectantes, aplicándolo en días alternos o tratamiento de contacto corto (30 a 60 minutos) y combinándolo con corticosteroides tópicos.<sup>434,435</sup>

No debe usarse en mujeres embarazadas, se recomienda hacer prueba de embarazo 2 semanas antes de iniciar su aplicación.<sup>434</sup>

Tabla 7. Recomendaciones y grado SING para el uso tópico de tazaroteno en psoriasis.

Numero	Recomendación	Grado de recomendación
4.1	El tazaroteno tópico se puede utilizar para el tratamiento de psoriasis leve a moderada	B
4.2	El tazaroteno tópico se puede utilizar para el tratamiento de las psoriasis ungueal	B
4.3	La combinación de tazaroteno tópico y NB-UVB ha demostrado ser eficaz y permitir una reducción del uso de NB-UVB  BORRADOR	B
4.4	El uso de esteroides tópicos de potencia media o alta en combinación con tazaroteno durante 8-16 semanas es más eficaz que la monoterapia con tazaroteno y se recomienda para el tratamiento de la psoriasis leve a moderada.	A
4.5	Se recomienda el uso de esteroides tópicos junto con tazaroteno para disminuir la duración del tratamiento y aumentar la duración de la remisión.	A

Tabla 8. Nivel de evidencia para el uso topico de tazototero en psoriasis

	Nivel de Evidencia	Referencia
El tazaroteno tópico se puede utilizar para el tratamiento de psoriasis leve a moderada	I-II	434,428-432
El tazaroteno tópico se puede utilizar para el tratamiento de las psoriasis ungueal	II	436,437
La combinación de tazaroteno tópico y NB-UVB ha demostrado ser eficaz	II	438
Monoterapia con tazaroteno y combinación con esteroide tópico de potencia media a alta para psoriasis moderada	I	439,440
La terapia combinada con esteroide tiene un efecto sinérgico	I	441,442

## EMOLIENTES

Los emolientes se pueden utilizar como parte de un régimen de tratamiento general para pacientes psoriásicos para ayudar a reducir la picazón y la descamación. Los emolientes ejercen su acción reteniendo la humedad en el estrato córneo. Un ECA demostró que la combinación de mometasona más emoliente mejoró el área de la piel palmoplantar afectada

disminuyendo la descamación y los síntomas en comparación con la mometasona sola después de 4 semanas de tratamiento.<sup>443</sup>

Los emolientes no tienen contraindicaciones conocidas a menos que exista hipersensibilidad a sus ingredientes.

Tabla 9. Grado de recomendación de hidratantes en psoriasis.

Numero	Recomendación	Nivel de recomendación
5.1	El uso de un emoliente junto con corticosteroides tópicos durante 4 a 8 semanas puede usarse para ayudar a reducir la picazón, la descamación y la superficie corporal total así como prevenir la recaída de la psoriasis cuando se suspenden los corticosteroides tópicos.	B

Tabla 10. Nivel de evidencia en el uso de hidratantes

	Nivel de evidencia	Referencia
Uso de emoliente junto con esteroides tópicos para el tratamiento de psoriasis leve	II	443,444,

BORRADOR

## ACIDO SALICILICO

EL ácido salicílico se utiliza como agente queratolítico tópico en el tratamiento de la psoriasis. Se cree que el mecanismo de acción implica la reducción de la unión entre los queratinocitos, minimiza la descamación y suaviza las placas psoriásicas.<sup>445</sup>

El uso de ácido salicílico tópico durante 8-16 semanas es recomendado para el tratamiento de la psoriasis leve a moderada. El ácido salicílico es eficaz para tratamiento de la psoriasis, solo o combinado con otras terapias tópicas, incluyendo corticosteroides e inmunomoduladores tópicos.<sup>400,416,446,447</sup> La mejoría en la eficacia observada con la terapia combinada en comparación con monoterapia con esteroide tópico se debe probablemente al aumento de la penetración en la piel provocada por el ácido salicílico.<sup>447</sup>

Un ECA con pacientes con psoriasis reveló que la mometasona al 0,1% con ácido salicílico era superior a la pomada de mometasona al 0,1% después de 21 días de uso dos veces al día para las placas en la parte superior y extremidades inferiores.<sup>448</sup> Además, la combinación de tacrolimus con ácido salicílico al 6% fue más eficaz que el ácido salicílico más vehículo.<sup>400</sup>

Sobre los riesgos y los efectos secundarios son mayores en pacientes con enfermedad renal y/o hepática cuando se tratan SCT (> 20%); por lo tanto debe evitarse o usarse con

precaución en estos grupos. El ácido salicílico tópico no debe aplicarse antes de la fototerapia ultravioleta B (UVB) ya que reduce su eficacia.<sup>448,449</sup>

La combinación de ácido salicílico con corticosteroides tópicos se puede utilizar para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave (ASC ≤ 20%) así como de la psoriasis palmoplantar. Dos estudios multicéntricos aleatorizados demostraron la adición de ácido salicílico a mometasona es seguro y más eficaz que la mometasona sola.<sup>450,451</sup>

Tabla.11 Recomendación y concentración de la recomendación para el ácido salicílico

Numero	Recomendaciones	Grado de recomendación
6.1	El ácido salicílico tópico se puede utilizar durante 8-16 semanas para tratamiento de la psoriasis leve a moderada	B
6.2	La combinación de ácido salicílico y corticosteroides con pueden utilizar para el tratamiento de psoriasis moderada a grave (SCT≤ 20%)	B

Tabla.12 Nivel de evidencia para el uso de ácido salicílico en psoriasis

	Nivel de evidencia	No. de Referencia
El ácido salicílico tópico se puede utilizar durante 8-16 semanas para tratamiento de la psoriasis leve a moderada	I-II	450,451,416, 446, 447
La combinación de ácido salicílico y corticosteroides con pueden utilizar para el tratamiento de psoriasis moderada a grave (SCT≤ 20%)	I	450, 451

## ANTRALINA

La antralina es derivada de un hidrocarburo aromático policíclico. El mecanismo de acción exacto de la antralina no se comprende completamente, aunque se cree que es por la prevención de la activación de linfocitos T y promoción de la diferenciación de queratinocitos.<sup>452</sup>

Dos pequeños ECA con 12 y 25 pacientes con psoriasis evaluaron la eficacia de un gel acuoso de antralina y un ungüento de antralina. Despues de 4 semanas la antralina demostró resultados significativamente mejores que el placebo y similares en eficacia al calcipotrieno tópico.<sup>453,454</sup>

El tratamiento combinado de antralina con láser excimer mostró mejores resultados que la antralina sola y resultados similares a la combinación de láser de 308 nm más calcipotrieno tópico.<sup>455</sup>

Tabla. 13 Grado de recomendación para el uso de antralina en psoriasis

Numero	Recomendación	Nivel de evidencia
7.1	La antralina tópica durante 8-12 semanas se puede utilizar para tratamiento de la psoriasis leve a moderada. (hasta 2 h. / día)	B

Tabla.14 Nivel de evidencia para el uso de antralina

	Nivel de evidencia	No. de Referencia
La antralina tópica durante 8-12 semanas se puede utilizar para tratamiento de la psoriasis leve a moderada. (hasta 2 h. / día)	I-III	453,454,456

### DETERGENTES DE ALQUITRÁN DE HULLA / LICOR CARBONIS (LCD)

El alquitrán de hulla, un producto de destilación del carbón. Se ha utilizado para el tratamiento de la psoriasis durante más de un siglo. Se sabe que el receptor de hidrocarburos y el alquitrán disminuyen la proliferación de queratinocitos al suprimir la síntesis de ADN. También suprime la inflamación y puede afectar la función inmunológica. Varios ensayos clínicos y una revisión sistemática han demostrado la eficacia del alquitrán de hulla en el tratamiento de <sup>BORRADOR</sup> psoriasis.<sup>416,417,430,457,458</sup>

Los ensayos clínicos y una revisión sistemática han demostrado la eficacia del alquitrán de hulla en el tratamiento de la psoriasis.<sup>416,417,430,457,458</sup>

El alquitrán de hulla también se puede combinar con NB-UVB dando como resultado en la reducción del tiempo hasta el aclaramiento y un mejor resultado terapéutico en comparación con NB-UVB sola.<sup>458,461</sup> Un ejemplo de ello es la terapia de Goeckerman, que consiste en la aplicación de carbón alquitrán y exposición a luz ultravioleta B (NB-UVB) de banda estrecha.

Los riesgos de la aplicación del alquitrán de hulla incluyen local, foliculitis, dermatitis de contacto y fototoxicidad. La aplicación de alquitrán de hulla un día antes de la fototerapia puede ser útil, la aplicación justo antes a la fototerapia puede causar pigmentación de alquitrán.<sup>459</sup>

Tabla.15 Recomendaciones para el uso de alquitrán de hulla en el tratamiento de psoriasis

Numero	Recomendación	Grado de Recomendación
8.2	Las preparaciones de alquitrán de hulla se recomiendan para tratamiento de la psoriasis leve a moderada	A
8.3	Existe evidencia suficiente para recomendar el uso de la terapia de Goeckerman para el tratamiento de la psoriasis	B

Tabla.16 Nivel de evidencia para el uso de alquitrán de hulla en psoriasis

	Nivel de evidencia	No. De Ref
Las preparaciones de alquitrán de hulla se recomiendan para tratamiento de la psoriasis leve a moderada	I-II	416,417,430,457,458
Terapia de Goeckerman para el tratamiento de la psoriasis	II-III	459, 460

## AGENTES TÓPICOS EN COMBINACIÓN CON BIOLÓGICOS

Todos los esteroides tópicos se pueden utilizar con agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis. La adición de un corticosteroide tópico de potencia ultra alta a la dosis estándar de etanercept conduce a una mejor respuesta sin mayores preocupaciones de seguridad.<sup>466</sup> Este efecto ventajoso de la terapia de combinación a las 12 semanas desapareció a las 24 semanas.<sup>466</sup> La adición de calcipotrieno con betametasona a la dosis estándar de adalimumab resultó en mayor eficacia que monoterapia con adalimumab a las 4 semanas, pero a las 16 semanas, no hubo diferencia en la eficacia entre los dos grupos.<sup>467</sup>

Tabla 17. Recomendaciones para el uso de esteroide tópico en pacientes con psoriasis tratados biológico.

Numero	Recomendación	Grado de recomendación
9.1	La adición de un esteroide de alta potencia a la dosis estándar de etanercept durante 12 semanas se recomienda para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave	A
9.2	Se recomienda la adición de calcipotrieno con betametasona a la dosis estándar de adalimumab durante 16 semanas para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave para acelerar la eliminación de las placas psoriásicas.	B
9.3	Todos los esteroides tópicos pueden combinarse con biológico para el tratamiento de la psoriasis	C

Tabla.17 Nivel de evidencia para el uso de esteroide tópico en tratamiento con biológico.

	Nivel de evidencia	No. Referencia
La adición de un esteroide de alta potencia a la dosis estándar de etanercept para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave	I	466
La adición de calcipotrieno / betametasona a La dosis estándar de adalimumab para el tratamiento de psoriasis moderada a grave	I	Opinión de los expertos
Todos los esteroides tópicos se pueden usar en combinación con cualquier biológico para el tratamiento de la psoriasis	III	Opinión de los expertos

## AGENTES TÓPICOS EN COMBINACIÓN CON TERAPIAS NO BIOLÓGICAS

### CALCIPOTRIENO Y METOTREXATO TÓPICOS

La adición de calcipotrieno tópico a la dosis estándar de metotrexato conduce a una reducción de las dosis acumulativas de metotrexato y aumento del tiempo de recaída después de su suspensión. Un estudio multicéntrico (controlado por vehículo) demostró que cuando se agregó calcipotrieno al metotrexato semanal, el calcipotrieno disminuyó la dosis necesaria de metotrexato de 9,9 a 6,5 mg por semana ( $P = 0,002$ ).<sup>468</sup>

Tabla 18. Recomendación y fuerza de la recomendación para la combinación de tópica de calcipotrieno y metotrexato.

Numero	Recomendación <small>BORRADOR</small>	Grado de recomendación
10.1	La adición de calcipotrieno tópico a la dosis habitual de metotrexato puede conducir a dosis acumulativas más bajas de metotrexato y aumento del tiempo de recaída.	A

Tabla 19. Nivel de evidencia para la combinación de calcipotrieno tópico y metotrexato

	Nivel de evidencia	Numero de referencia
Adición de calcipotrieno tópico al tratamiento con metotrexato en psoriasis moderada a severa	I	468

## AGENTES TOPICOS Y CICLOSPORINA

La adición de ungüento de calcipotrieno / dipropionato de betametasona a dosis bajas ciclosporina (2 mg/kg/día) mejora la respuesta clínica de ciclosporina. Un ensayo controlado aleatorizado de etiqueta abierta de pacientes con psoriasis moderada a grave demostró que 30 pacientes que recibieron 2 mg/kg/día ciclosporina junto con calcipotrieno / betametasona tuvieron un PASI 75, significativamente mayor a las 8 semanas de tratamiento que 30 pacientes tratados con 2 mg / kg / día de ciclosporina con emoliente pomada de placebo (87% vs 37%;  $p = 0,0001$ ).<sup>469</sup>

Tabla 20. Recomendación y fuerza de la recomendación para la combinación de agentes tópicos y ciclosporina

Numero	Recomendación	Grado de recomendación
11.1	La adición de calcipotrieno / betametasona a dosis bajas de ciclosporina (2 mg/kg/día)	B

Tabla 21. Nivel de evidencia para la combinación de agentes tópicos y ciclosporina

	Nivel de evidencia	Numero de referencia
La adición de calcipotrieno con betametasona a dosis bajas de ciclosporina (2 mg / kg / día)	I	469

## CALCIPOTRIENO Y ACITRETINA TÓPICOS

La adición de ungüento de calcipotrieno a la dosis estándar de acitretina puede mejorar la eficacia de la acitretina. Un ECA multicéntrico de 135 adultos con psoriasis grave demostró una mayor tasa de aclaramiento y marcada mejoría en el grupo de combinación en comparación con acitretina sola (67% frente a 41%; p = 0,006). No hubo diferencias de seguridad entre los dos grupos.<sup>470</sup>

BORRADOR

Tabla 22. Recomendación y fuerza de la recomendación para la combinación de calcipotrieno y acitretina

Numero	Recomendación	Grado de recomendación
12.1	Adición de calcipotrieno a la dosis estándar de acitretina para el tratamiento de psoriasis moderada a severa	A

Tabla 23. Nivel de evidencia para la combinación de calcipotrieno y acitretina

Recomendación	Nivel de evidencia	No. Ref
Adición de calcipotrieno a la dosis estándar de acitretina para el tratamiento de psoriasis moderada a severa.	I	469

## PAPEL DE LAS PREFERENCIAS DEL PACIENTE: CON AGENTES TÓPICOS

La elección de vehículo óptima es a menudo la que es más probable que utilice el paciente. por ejemplo, las áreas con pelo, a menudo se tratan con éxito con soluciones, champús, espumas, aceites, geles o aerosoles. En general, las cremas son más aceptables cosméticamente que los ungüentos para pieles glabras. Sin embargo, algunos pacientes prefieren los ungüentos.

Se recomienda que los médicos tengan en cuenta las preferencias del paciente al seleccionar el vehículo más apropiado, reconociendo diferentes vehículos puede tener un impacto clínico diferente sobre los pacientes y su adherencia al tratamiento. Es importante que el proveedor de atención médica consiente de los diferentes vehículos disponibles para brindar la mejor opción para cada paciente en un caso-caso por caso.

## **II. MEDICINA ALTERNATIVA**

La medicina alternativa (MA) se puede definir como un conjunto de productos y prácticas que se cree que tienen efectos curativos similares o mejores que los de la medicina alopática. Sin embargo, en muchos casos, su efectividad puede no haber sido establecida usando métodos científicos o puede no haber sido demostrando resultados similares o superiores en comparación con los medicamentos convencionales.

### **MEDICINA TRADICIONAL CHINA (MTC)**

Incluye hierbas tópicas y orales, así como ~~acupuntura~~ y otras modalidades terapéuticas. Los métodos herbarios solo deben considerarse e incorporarse si los ingredientes de las mezclas de hierbas son conocidos y bien comprendidos. La acupuntura ha sido utilizada para el tratamiento de la psoriasis, especialmente leve-moderada con respuestas relativamente menores.

Varios ensayos clínicos han evaluado la eficacia de la medicina herbal (MH) para el tratamiento de psoriasis. Una revisión sistemática de MH tópica para el tratamiento de la psoriasis encontró que *Mahonia aquifolium*, *indigo naturalis* y *Camptotheca* sp. mostró beneficios antiinflamatorios en comparación con el vehículo. La adición de esta MH tópicos a la farmacoterapia convencional apareció para producir beneficios clínicos adicionales. Sin embargo, se necesita más investigación para evaluar la eficacia y seguridad de estos MH como terapias complementarias para la psoriasis.<sup>470</sup>

Un ECA evaluó la eficacia del extracto de *índigo naturalis* en aceite (lindioil) frente al aceite de oliva para el tratamiento de psoriasis ungueal. Después de 12 semanas de tratamiento dos veces al día, hubo una diferencia significativa en reducción NAPSI por una mano; 48,9% para el grupo de lindioil vs 22,9% para el grupo de aceite de oliva.<sup>471</sup>

Un ensayo clínico aleatorizado con 56 pacientes con psoriasis evaluó la eficacia de la electroestimulación mediante agujas colocadas por vía intramuscular más acupuntura de oído o placebo (acupuntura mínima) dos veces por semana durante 10 semanas. Después de 10 semanas de tratamiento, el PASI medio había disminuido de 9,6 a 8,3 en el grupo 'activo' y de 9,2 a 6,9 en el grupo de placebo (p <0,05 para ambos grupos) sin diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. El beneficio visto con mínima

acupuntura puede indicar un efecto placebo positivo a partir de la percepción de atención al paciente, y el mero interés en un enfoque holístico por parte de un médico. Un ECA simple ciego comparó la "terapia auricular" (presión y punción de los puntos auriculares en la parte posterior de la oreja) más fórmula Yinxieling optimizada contra Yinxieling fórmula sola en 84 pacientes con psoriasis. La fórmula optimizada de Yinxieling está compuesta de Radix paeoniae rubra, Rhizoma curcumae, sarcandra, Radix glycyrrhizae, Fructus mume, Radix arnebiae y Rhizoma smilacis glabrae. Después de 8 semanas de tratamiento, la reducción de PASI en el el grupo de tratamiento combinado fue del 74,4% (32/43), en comparación con la fórmula optimizada de Yinxieling grupo solo (36,6%, P <0,01). <sup>472</sup>

La acupuntura puede indicar un efecto placebo positivo a partir de la percepción de atención pagado al paciente, y el mero interés en un enfoque holístico por parte de un médico. <sup>473</sup>

La medicina tradicional china es, por definición, una práctica médica individualizada basada en la constitución y, por tanto, es difícil de estudiar en un modelo agregado. Además, la falta de estandarización los ensayos clínicos hacen que sea muy difícil evaluar la eficacia de estos tratamientos debido a lo anterior no fue posible elaborar recomendaciones con grado aceptable de recomendación o nivel de evidencia.

BORRADOR

## **ALOE VERA**

El aloe vera (AV) es una especie de planta suculenta del género Aloe. Su uso ha sido documentado en medicina durante siglos.

En pacientes que no son alérgicos puede ser eficaz para la psoriasis leve. Un ECA con 60 pacientes con psoriasis que comparó la aplicación tres veces al día de AV vs placebo durante 4 semanas informó una tasa de curación del 83,3% (aclaramiento completo) en el grupo AV frente al 6,6% en el grupo placebo. <sup>473</sup>

Un ECA doble ciego con 40 pacientes que evaluaron AV frente a placebo no mostro diferencia entre los dos grupos después de 4 semanas de aplicación dos veces al día. La suma de la puntuación clínica de eritema, induración y descamación disminuyó en un 72,5% en las áreas tratadas con AV en comparación con el 82,5% en las áreas tratadas con placebo después de 12 semanas. A pesar de la respuesta clínica más elevada en el efecto placebo que el de AV, el efecto clínico de AV no fue despreciable. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que AV podría no ser mejor que solo un emoliente. <sup>474</sup>

## **HIERBA DE SAN JUAN**

La eficacia de la hierba de San Juan tópica puede mejorar la psoriasis leve según algunos reportes,<sup>474</sup> pero su composición no está estandarizada ni ha sido suficientemente estudiada para recomendar su uso.

Existe literatura limitada sobre este tema.

### **PESCADO / ACEITE OMEGA 3**

La Eficacia del aceite de pescado puede ejercer un efecto antiinflamatorio mediante la inhibición de la formación de un eicosanoide inflamatorio. La suplementación oral de aceite de pescado / ácidos grasos omega 3 ha sido útil como monoterapia para la psoriasis.<sup>475,476</sup> La suplementación con aceite de pescado oral puede aumentar los efectos de la terapia sistémica y fototerapia para la psoriasis en placas crónica. Puede considerarse como un suplemento en pacientes con psoriasis crónica en placas.<sup>477-481</sup>

El aceite de pescado puede ser útil como terapia adyuvante para tratamientos que incluyen acitretina, ciclosporina y NBUVB.<sup>482,483</sup>

BORRADOR

### **SUPLEMENTOS DE VITAMINA D**

Si bien los análogos de vitamina D tópicos tienen beneficios en la psoriasis, la suplementación oral no mejora directamente la actividad de la enfermedad en dosis que evitan la hipercalcemia y la calciuria.<sup>484-488</sup>

Por lo tanto, no se recomienda la suplementación con vitamina D oral

### **CURCUMINA**

La curcumina es la sustancia química activa de la cúrcuma. La curcumina modula la célula T tipo helper actividad y disminuye la proliferación epidérmica mediante la inhibición de ATP-fosforilasa actividad fosfotransferasa, similar a los análogos tópicos de vitamina D3.<sup>490</sup> Si bien es limitada la literatura sobre este tema, la suplementación con curcumina oral puede beneficiar a los pacientes con psoriasis como terapia adyuvante.

### **ZINC**

Existe literatura limitada. La suplementación oral con zinc no mejoró de forma independiente la gravedad de la psoriasis (PASI) y, por lo tanto, no se recomienda su uso.<sup>491</sup>

### **DIETA SIN GLUTEN**

El gluten es un grupo de proteínas presentes en varios cereales que se asocian con hipersensibilidad y enfermedad celíaca en ciertos pacientes. Un pequeño porcentaje (4-14%) de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave tienen una mayor incidencia de enfermedad celíaca y por lo tanto, se le debe preguntar sobre los síntomas gastrointestinales (GI) de la enfermedad celíaca.

Si los pacientes tienen una serología positiva para la enfermedad o tienen síntomas gastrointestinales de la enfermedad celíaca, se recomienda consultar gastroenterología para confirmar la enfermedad.<sup>492-494</sup>

Para pacientes que ya están siguiendo dietas restringidas (vegetariana, vegana, sin frutos secos, etc.) debido a una elección personal

## **HIPNOSIS**

La hipnosis es un estado caracterizado por una atención enfocada y una mayor capacidad para responder a sugerencias. La hipnosis debe considerarse un complemento terapéutico en pacientes altamente hipnotizables en pacientes con psoriasis leve a moderada. Sin embargo, existe literatura limitada sobre este tema.

Un pequeño ensayo piloto en 11 pacientes con psoriasis mostró una mejora significativa en la puntuación PASI y logro de PASI 75 en comparación con la hipnosis neutra después de 3 meses de hipnosis semanal ( $p <0,001$ ).<sup>495</sup>

No hay literatura suficiente sobre el tema para poder generar recomendaciones sobre su uso.

## **REDUCCIÓN DE ESTRÉS**

La reducción del estrés incluye un amplio espectro de técnicas destinadas a controlar el estrés de una persona. La meditación como forma de reducción del estrés puede tener un impacto positivo en la severidad de síntomas en algunos pacientes con psoriasis.

Un pequeño estudio que evalúa diferentes técnicas de meditación como complemento de la terapia en pacientes con psoriasis leve a moderada tratados con terapias tópicas mostró mejoría de los síntomas de la psoriasis después de 12 semanas en comparación con ningún tratamiento adyuvante.<sup>496</sup>

Existe evidencia de que la meditación guiada con atención plena mejora los resultados en pacientes con psoriasis moderada en tratamiento con fototerapia.<sup>497</sup> Técnicas de biorretroalimentación y relajación (progresiva y sugestiva) puede mejorar los síntomas en algunos pacientes con psoriasis leve y también debe considerarse como terapia adyuvante.<sup>498</sup> Intervenciones psicológicas en forma de técnicas de reducción del estrés, la terapia cognitivo-conductual y las imágenes guiadas pueden mejorar gravedad de la psoriasis y debe discutirse con todos los pacientes interesados.<sup>499</sup>

Los datos son limitados sobre este tema y se necesitan más investigaciones para poder generar recomendaciones.

BORRADOR

## BIBLIOGRAFIA

1. Salud S de. 431. Psoriasis, enfermedad de la piel relacionada con sobrepeso y obesidad [Internet]. gob.mx. 2020 [cited 2020 Oct 20]. Available from: <http://www.gob.mx/salud/prensa/431-psoriasis-enfermedad-de-la-piel-relacionada-con-sobrepeso-y-obesidad>
2. Bożek A, Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.* 2017 Aug;26(5):851–6.
3. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Mar;66(3):369–75.
4. Puzenat E, Bronsard V, Prey S, Gourraud P-A, Aractingi S, Bagot M, et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2010 Apr;24 Suppl 2:10–6.
5. 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 JEADV.* 2014 Mar;28(3):333–7.
6. Puig L. Treatment of severe psoriasis: Treatment of severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Aug;26:17–8. BORRADOR
7. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ.* 2016 Mar 8;352:i1152.
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 21;358:j4008.
9. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011 Oct 18;343(oct18 2):d5928–d5928.
10. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandebroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet Lond Engl.* 2007 Oct 20;370(9596):1453–7.
11. SIGN 50: a guideline developer [Internet]. SIGN. [cited 2021 Jan 16]. Available from: <https://testing36.scot.nhs.uk>
12. Hunter GA, Turner AN. METHOTREXATE IN THE TREATMENT OF PSORIASIS: A CONTROLLED CLINICAL TRIAL. *Australas J Dermatol.* 1963 Dec;7(2):91–2.
13. Saurat J-H, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne J-P, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008 Mar;158(3):558–66.
14. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, Niesmann J, Wilsmann-Theis D, Ghoreschi K, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017 Feb;389(10068):528–37.
15. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 09;1:CD011535.
16. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol.* 1998 Mar;38(3):478–85.

17. Menting S, Dekker P, Limpens J, Hooft L, Spuls P. Methotrexate Dosing Regimen for Plaque-type Psoriasis: A Systematic Review of the Use of Test-dose, Start-dose, Dosing Scheme, Dose Adjustments, Maximum Dose and Folic Acid Supplementation. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(1):23–8.
18. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Sep;61(3):451–85.
19. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.* 2009 May;60(5):824–37.
20. Carretero G, Puig L, Dehesa L, Carrascosa JM, Ribera M, Sánchez-Regaño M, et al. [Guidelines on the use of methotrexate in psoriasis]. *Actas Dermosifiliogr.* 2010 Sep;101(7):600–13.
21. Pathirana D, Nast A, Ormerod AD, Reytan N, Saiag P, Smith CH, et al. On the development of the European S3 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: structure and challenges. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2010 Dec;24(12):1458–67.
22. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2008 May;58(5):826–50.
23. Dogra S, Krishna V, Kanwar AJ. Efficacy and safety of systemic methotrexate in two fixed doses of 10 mg or 25 mg orally once weekly in adult patients with severe plaque-type psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging study: Methotrexate in psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2012 Oct;37(7):729–34.
24. Nast A, Sporbeck B, Rosumeck S, Pathirana D, Jacobs A, Werner RN, et al. Which Antipsoriatic Drug Has the Fastest Onset of Action?—Systematic Review on the Rapidity of the Onset of Action. *J Invest Dermatol.* 2013 Aug;133(8):1963–70.
25. Chakravarty K, McDonald H, Pullar T, Taggart A, Chalmers R, Oliver S, et al. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists. *Rheumatology.* 2008 Jun;47(6):924–5.
26. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res.* 2012 Mar;304(2):87–113.
27. Heydendaal VMR, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CAJM, Reitsma JB, Goldschmidt WFM, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003 Aug 14;349(7):658–65.
28. Barker J, Horn EJ, Lebwohl M, Warren RB, Nast A, Rosenberg W, et al. Assessment and management of methotrexate hepatotoxicity in psoriasis patients: report from a consensus conference to evaluate current practice and identify key questions toward optimizing methotrexate use in the clinic: Methotrexate safety and monitoring. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Jul;25(7):758–64.
29. Reich K, Langley RG, Papp KA, Ortonne J-P, Unnebrink K, Kaul M, et al. A 52-Week Trial Comparing Briakinumab with Methotrexate in Patients with Psoriasis. *N Engl J Med.* 2011 Oct 27;365(17):1586–96.
30. Fallah Arani S, Neumann H, Hop WCJ, Thio HB. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial: Fumarates vs. methotrexate for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2011 Apr;164(4):855–61.
31. Saurat J-H, Langley RG, Reich K, Unnebrink K, Sasso EH, Kampman W. Relationship between methotrexate dosing and clinical response in patients with moderate to severe psoriasis: subanalysis of the CHAMPION study. *Br J Dermatol.* 2011 Aug;165(2):399–406.
32. Radmanesh M, Rafiei B, Moosavi Z-B, Sina N. Weekly vs. daily administration of oral methotrexate (MTX) for generalized plaque psoriasis: a randomized controlled clinical trial: Weekly vs. daily administration of oral MTX. *Int J Dermatol.* 2011 Oct;50(10):1291–3.

33. Shehzad T, Dar NR, Zakria M. Efficacy of concomitant use of PUVA and methotrexate in disease clearance time in plaque type psoriasis. *JPMA J Pak Med Assoc.* 2004 Sep;54(9):453–5.
34. Al-Daraji WI, Malak TT, Prescott RJ, Abdellaoui A, Ali MM, Dabash T, et al. Expression, localisation and functional activation of NFAT-2 in normal human skin, psoriasis, and cultured keratocytes. *Int J Clin Exp Med.* 2009 Jun 18;2(2):176–92.
35. Chladek J, Grim J, Martinkova J, Simkova M, Vaneckova J. Low-dose methotrexate pharmacokinetics and pharmacodynamics in the therapy of severe psoriasis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005 Mar;96(3):247–8.
36. Gupta SK, Dogra A, Kaur G. Comparative efficacy of methotrexate and hydroxyurea in treatment of psoriasis. *J Pak Assoc Dermatol.* 2016 Dec 28;15(3):247–51.
37. Akhyani M, Chams-Davatchi C, Hemami M, Fateh S. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the treatment of chronic plaque psoriasis: MMF vs. MTX for psoriasis treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Dec;24(12):1447–51.
38. Chládek J, Grim J, Martíková J, Simková M, Vaničková J, Koudelková V, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of low-dose methotrexate in the treatment of psoriasis. *Br J Clin Pharmacol.* 2002 Aug;54(2):147–56.
39. Flytström I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant I-M. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008 Jan;158(1):116–21.
40. Sandhu K, Kaur I, Kumar B, Saraswat A. Efficacy and Safety of Cyclosporine versus Methotrexate in Severe Psoriasis: A Study from North India. *J Dermatol.* 2003 Jun;30(6):458–63.
41. Mrowietz U, de Jong EMGJ, Kragballe K, Langley R, Nast A, Puig L, et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Apr;28(4):438–53.
42. Ho SGY, Yeung CK, Chan HHL. Methotrexate versus traditional Chinese medicine in psoriasis: a randomized, placebo-controlled trial to determine efficacy, safety and quality of life. *Clin Exp Dermatol.* 2010 Oct;35(7):717–22.
43. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2009 Oct;23 Suppl 2:1–70.
44. Mason KJ, Williams S, Yiu ZZN, McElhone K, Ashcroft DM, Kleyn CE, et al. Persistence and effectiveness of nonbiologic systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis in adults: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2019;181(2):256–64.
45. Dávila-Seijo P, Dauden E, Carretero G, Ferrandiz C, Vanaclocha F, Gómez-García F-J, et al. Survival of classic and biological systemic drugs in psoriasis: results of the BIOBADADERM registry and critical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2016 Nov;30(11):1942–50.
46. West J, Ogston S, Foerster J. Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials. Chopra A, editor. *PLOS ONE.* 2016 May 11;11(5):e0153740.
47. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Risk of liver injury among methotrexate users: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Oct;45(2):156–62.
48. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jun;82(6):1445–86.
49. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne J-P, Zheng H, van Hoogstraten H, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011 Nov;165(5):1109–17.
50. Eli Lilly and Company. A 24-Week Multicenter, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study Comparing the Efficacy and Safety of Ixekizumab to Fumaric Acid Esters and Methotrexate in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis Who Are Naïve to

- Systemic Treatment With an Extension Period [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 Sep [cited 2020 Oct 19]. Report No.: NCT02634801. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02634801>
51. Papp K, Gulliver W, Lynde C, Poulin Y, Ashkenas J, Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *J Cutan Med Surg*. 2011 Aug;15(4):210–9.
52. Nast A, Spuls PH, Ormerod AD, Reytan N, Saiag PH, Smith CH, et al. A critical appraisal of evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris: “AGREE-ing” on a common base for European evidence-based psoriasis treatment guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2009 Jul;23(7):782–7.
53. Overview | Psoriasis: assessment and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cited 2020 Nov 29]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153>
54. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015 Dec;29(12):2277–94.
55. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G, Gisondi P, Paul C, Ormerod AD, et al. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2017 Dec;31(12):1951–63.
56. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170(2):274–303.
57. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, Brown MD, Siegel MT, Hartley AH, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med*. 1991 Jan 31;324(5):277–84. BORRADOR
58. Meffert H, Bräutigam M, Färber L, Weidinger G. Low-dose (1.25 mg/kg) cyclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. *Acta Derm Venereol*. 1997 Mar;77(2):137–41.
59. Clark CM, Kirby B, Morris AD, Davison S, Zaki I, Emerson R, et al. Combination treatment with methotrexate and cyclosporin for severe recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol*. 1999 Aug;141(2):279–82.
60. Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB, National Psoriasis Foundation. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol*. 2010 May;62(5):838–53.
61. Colombo MD, Cassano N, Bellia G, Vena GA. Cyclosporine Regimens in Plaque Psoriasis: An Overview with Special Emphasis on Dose, Duration, and Old and New Treatment Approaches. *Sci World J*. 2013;2013:1–11.
62. Timonen P, Friend D, Abeywickrama K, Laburte C, von Graffenreid B, Feutren G. Efficacy of low-dose cyclosporin A in psoriasis: results of dose-finding studies. *Br J Dermatol*. 1990 Jun;122 Suppl 36:33–9.
63. Finzi AF. Individualized short-course cyclosporin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1996 Sep;135 Suppl 48:31–4.
64. Koo J. Neoral in psoriasis therapy: toward a new perspective. *Int J Dermatol*. 1997 Dec;36 Suppl 1:25–9.
65. Umezawa Y, Mabuchi T, Ozawa A. Preprandial vs. postprandial pharmacokinetics of cyclosporine in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2007 Aug;46(8):880–2.
66. Gisondi P, Del Giglio M, Di Francesco V, Zamboni M, Girolomoni G. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2008 Nov;88(5):1242–7.
67. Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, Vanaclocha F, León-Dorantes G, Atakan N, et al. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral(R)) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. The PISCES Study Group. *Br J Dermatol*. 1999 Aug;141(2):283–91.

68. Ho VCY, Griffiths CEM, Berth-Jones J, Papp KA, Vanaclocha F, Dauden E, et al. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: A 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Apr;44(4):643–51.
69. Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Dec;63(6):925–46; quiz 947–8.
70. Management of erythrodermic psoriasis with low-dose cyclosporin. Studio Italiano Multicentrico nella Psoriasis (SIMPSO). *Dermatol Basel Switz.* 1993;187 Suppl 1:30–7.
71. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Apr;62(4):655–62.
72. Maza A, Montaudié H, Sbidian E, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2011 May;25 Suppl 2:19–27.
73. Faerber L, Braeutigam M, Weidinger G, Mrowietz U, Christophers E, Schulze HJ, et al. Cyclosporine in severe psoriasis. Results of a meta-analysis in 579 patients. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(1):41–7.
74. Mrowietz U, Färber L, Henneicke-von Zepelin HH, Bachmann H, Welzel D, Christophers E. Long-term maintenance therapy with cyclosporine and posttreatment survey in severe psoriasis: results of a multicenter study. German Multicenter Study. *J Am Acad Dermatol.* 1995 Sep;33(3):470–5.
75. Christophers E, Mrowietz U, Henneicke HH, Färber L, Welzel D. Cyclosporine in psoriasis: a multicenter dose-finding study in severe plaque psoriasis. The German Multicenter Study. *J Am Acad Dermatol.* 1992 Jan;26(1):86–90.
76. Krupp P, Monka C. Side-effect profile of cyclosporin A in patients treated for psoriasis. *Br J Dermatol.* 1990 Jun;122 Suppl 36:47–56.<sup>ADOR</sup>
77. Shupack J, Abel E, Bauer E, Brown M, Drake L, Freinkel R, et al. Cyclosporine as maintenance therapy in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1997 Mar;36(3 Pt 1):423–32.
78. Dávila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA, Carretero G, Carrascosa J-M, Vanaclocha F, et al. Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *J Invest Dermatol.* 2017;137(2):313–21.
79. Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, Thaci D, Rustenbach SJ, Spehr C, et al. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res.* 2015 Dec;307(10):875–83.
80. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtmann B, Guillaume J-C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003 Feb;120(2):211–6.
81. Bar Oz B, Hackman R, Einarsen T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation.* 2001 Apr 27;71(8):1051–5.
82. Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Acitretin improves psoriasis in a dose-dependent fashion. *J Am Acad Dermatol.* 1988 Apr;18(4 Pt 1):655–62.
83. Lassus A, Geiger JM, Nyblom M, Virrankoski T, Kaartamaa M, Ingervo L. Treatment of severe psoriasis with etretin (RO 10-1670). *Br J Dermatol.* 1987 Sep;117(3):333–41.
84. Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN, Voorhees JJ. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1989 Jun;20(6):1088–93.
85. Olsen EA, Weed WW, Meyer CJ, Cobo LM. A double-blind, placebo-controlled trial of acitretin for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1989 Oct;21(4 Pt 1):681–6.
86. Ruzicka T, Sommerburg C, Braun-Falco O, Köster W, Lengen W, Lensing W, et al. Efficiency of acitretin in combination with UV-B in the treatment of severe psoriasis. *Arch Dermatol.* 1990 Apr;126(4):482–6.
87. Caproni M, Antiga E, Melani L, Volpi W, Del Bianco E, Fabbri P. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. *J Clin Immunol.* 2009 Mar;29(2):210–4.

88. Dogra S, Jain A, Kanwar AJ. Efficacy and safety of acitretin in three fixed doses of 25, 35 and 50 mg in adult patients with severe plaque type psoriasis: a randomized, double blind, parallel group, dose ranging study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2013 Mar;27(3):e305-311.
89. Akçali C, Guven EH, Kirtak N, Inaloz HS, Ozgoztaşı O, Guvenc U. Serum concentrations of interleukin-2 and tumour necrosis factor- $\alpha$  under cyclosporine versus acitretin treatment in plaque-type psoriasis. *J Int Med Res*. 2014 Oct;42(5):1118-22.
90. Gollnick H, Bauer R, Brindley C, Orfanos CE, Plewig G, Wokalek H, et al. Acitretin versus etretinate in psoriasis. Clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 1988 Sep;19(3):458-68.
91. Murray HE, Anhalt AW, Lessard R, Schacter RK, Ross JB, Stewart WD, et al. A 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin: results of a Canadian open multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 1991 Apr;24(4):598-602.
92. Kragballe K, Jansén CT, Geiger JM, Bjerke JR, Falk ES, Gip L, et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre study. *Acta Derm Venereol*. 1989;69(1):35-40.
93. Meffert H, Sönnichsen N. Acitretin in the treatment of severe psoriasis: a randomized double-blind study comparing acitretin and etretinate. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989;146:176-7.
94. Tosti A, Ricotti C, Romanelli P, Cameli N, Piraccini BM. Evaluation of the efficacy of acitretin therapy for nail psoriasis. *Arch Dermatol*. 2009 Mar;145(3):269-71.
95. van de Kerkhof PCM. Update on retinoid therapy of psoriasis in: an update on the use of retinoids in dermatology. *Dermatol Ther*. 2006 Oct;19(5):252-63.
96. Magis NL, Blummel JJ, Kerkhof PC, Gerritsen RM. The treatment of psoriasis with etretinate and acitretin: a follow up of actual use. *Eur J Dermatol EJD*. 2000 Nov;10(7):517-21.
- BORRADOR
97. Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, Kobayashi H, Ohkawara A, Ohno Y, et al. Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. *J Dermatol*. 1999 Mar;26(3):141-9.
98. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol*. 2008 Jun;158(6):1345-9.
99. Lee J-H, Youn J-I, Kim T-Y, Choi J-H, Park C-J, Choe Y-B, et al. A multicenter, randomized, open-label pilot trial assessing the efficacy and safety of etanercept 50 mg twice weekly followed by etanercept 25 mg twice weekly, the combination of etanercept 25 mg twice weekly and acitretin, and acitretin alone in patients with moderate to severe psoriasis. *BMC Dermatol*. 2016 25;16(1):11.
100. Pearce DJ, Klinger S, Ziel KK, Murad EJ, Rowell R, Feldman SR. Low-dose acitretin is associated with fewer adverse events than high-dose acitretin in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol*. 2006 Aug;142(8):1000-4.
101. Rosenbaum MM, Roenigk HH. Treatment of generalized pustular psoriasis with etretinate (Ro 10-9359) and methotrexate. *J Am Acad Dermatol*. 1984 Feb;10(2 Pt 2):357-61.
102. Smith ECA, Riddle C, Menter MA, Lebwohl M. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol*. 2008 May;47(5):514-8.
103. Papp K, Gulliver W, Lynde C, Poulin Y, Ashkenas J, Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *J Cutan Med Surg*. 2011 Aug;15(4):210-9.
104. Schafer P, Parton A, Gandhi A, Capone L, Adams M, Wu L, et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis: Anti-psoriatic activity of apremilast. *Br J Pharmacol*. 2010 Feb;159(4):842-55.
105. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RGB, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jul;73(1):37-49.

106. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol.* 2015 Dec;173(6):1387–99.
107. Ohtsuki M, Okubo Y, Komine M, Imafuku S, Day RM, Chen P, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in the treatment of Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy, safety and tolerability results from a phase 2b randomized controlled trial. *J Dermatol.* 2017 Aug;44(8):873–84.
108. Papp K, Cather JC, Rosoph L, Sofen H, Langley RG, Matheson RT, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2012 Aug;380(9843):738–46.
109. Reich K, Gooderham M, Green L, Bewley A, Zhang Z, Khanskaya I, et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2017 Mar;31(3):507–17.
110. Papp KA, Kaufmann R, Thaçi D, Hu C, Sutherland D, Rohane P. Efficacy and safety of apremilast in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: results from a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2013 Mar;27(3):e376-383.
111. Crowley J, Thaçi D, Joly P, Peris K, Papp KA, Goncalves J, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for  $\geq 156$  weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol.* 2017 Aug;77(2):310-317.e1.
112. Yamauchi PS, Bissonnette R, Teixeira HD, Valdecantos WC. Systematic review of efficacy of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in patients with psoriasis previously treated with a different anti-TNF agent. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Sep;75(3):612-618.e6.
113. Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M, Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol.* 2010 Apr;37(4):299–310.
114. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen Y-K, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3):405–17.
115. Cai L, Gu J, Zheng J, Zheng M, Wang G, Xi L-Y, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2017 Jan;31(1):89–95.
116. Elewski BE, Okun MM, Papp K, Baker CS, Crowley JJ, Guillet G, et al. Adalimumab for nail psoriasis: Efficacy and safety from the first 26 weeks of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Jan;78(1):90-99.e1.
117. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Oct;55(4):598–606.
118. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, Li S, et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):136–44.
119. Menter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jan;58(1):106–15.
120. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3):418–31.

121. University of Pennsylvania. A Trial to Determine the Effect of Psoriasis Treatment on Cardiometabolic Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 Apr [cited 2020 Oct 19]. Report No.: results/NCT01553058. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01553058>
122. Leonardi C, Langley RG, Papp K, Tyring SK, Wasel N, Vender R, et al. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Dermatol.* 2011 Apr;147(4):429–36.
123. Menter A, Thaçi D, Wu JJ, Abramovits W, Kerdel F, Arikan D, et al. 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 Sep;7(3):365–81.
124. EudraCT Number 2015-003623-65 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003623-65/results>
125. Levin EC, Debbaneh M, Koo J, Liao W. Biologic therapy in erythrodermic and pustular psoriasis. *J Drugs Dermatol JDD.* 2014 Mar;13(3):342–54.
126. Viguer M, Pagès C, Aubin F, Delaporte E, Descamps V, Lok C, et al. Efficacy and safety of biologics in erythrodermic psoriasis: a multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol.* 2012 Aug;167(2):417–23.
127. Armstrong AW, Bagel J, Van Voorhees AS, Robertson AD, Yamauchi PS. Combining Biologic Therapies With Other Systemic Treatments in Psoriasis: Evidence-Based, Best-Practice Recommendations From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol.* 2015 Apr 1;151(4):432.
128. Gallo E, Llamas-Velasco M, Daudén E, García-Diez A. Refractory generalized pustular psoriasis responsive to a combination of adalimumab and acitretin. *Int J Dermatol.* 2013 Dec;52(12):1610–1.
- BORRADOR
129. AbuHilal M, Walsh S, Shear N. Use of Apremilast in Combination With Other Therapies for Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: A Retrospective Study. *J Cutan Med Surg.* 2016 Jul;20(4):313–6.
130. Danesh MJ, Beroukhim K, Nguyen C, Levin E, Koo J. Apremilast and adalimumab: a novel combination therapy for recalcitrant psoriasis. *Dermatol Online J.* 2015 Jun 16;21(6).
131. Takeshita J, Wang S, Shin DB, Callis Duffin K, Krueger GG, Kalb RE, et al. Comparative effectiveness of less commonly used systemic monotherapies and common combination therapies for moderate to severe psoriasis in the clinical setting. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Dec;71(6):1167–75.
132. Cohen Barak E, Kerner M, Rozenman D, Ziv M. Combination therapy of cyclosporine and anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  in psoriasis: a case series of 10 patients. *Dermatol Ther.* 2015 Jun;28(3):126–30.
133. Nakamizo S, Miyachi Y, Kabashima K. Addition of cyclosporine to adalimumab improved psoriasis and adalimumab-induced injection site reaction. *Indian J Dermatol.* 2014 Sep;59(5):522–3.
134. Philipp S, Wilsmann-Theis D, Weyergraf A, Rotterdam S, Frambach Y, Gerdes S, et al. Combination of adalimumab with traditional systemic antipsoriatic drugs - a report of 39 cases. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* 2012 Nov;10(11):821–37.
135. Karanikolas GN, Koukli E-M, Katsalira A, Arida A, Petrou D, Komninos E, et al. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial. *J Rheumatol.* 2011 Nov;38(11):2466–74.
136. van Lüdingen PPM, Menting SP, van den Reek JMPA, Spuls PI, van Riel PLCM, van de Kerkhof PCM, et al. An increased risk of non-melanoma skin cancer during TNF-inhibitor treatment in psoriasis patients compared to rheumatoid arthritis patients probably relates to disease-related factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Apr;29(4):752–60.
137. Delgado Frías E, Díaz González JF. Certolizumab pegol. *Reumatol Clínica.* 2011 Mar;6:7–11.
138. Chimenti MS, Saraceno R, Chiricozzi, Giunta, Chimenti S, Perricone. Profile of certolizumab and its potential in the treatment of psoriatic arthritis. *Drug Des Devel Ther.* 2013 Apr;339.

139. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Węglowska J, Piguet V, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *J Am Acad Dermatol*. 2018 Aug;79(2):266-276.e5.
140. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaçi D, Leonardi CL, Poulin Y, Drew J, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *J Am Acad Dermatol*. 2018 Aug;79(2):302-314.e6.
141. Reich K, Ortonne J-P, Gottlieb AB, Terpstra IJ, Coteur G, Tasset C, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension: Efficacy and safety of certolizumab pegol in plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012 Jul;167(1):180-90.
142. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Apr;80(4):1029-72.
143. Bachelez H, van de Kerkhof PCM, Strohal R, Kubanov A, Valenzuela F, Lee J-H, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2015 Aug 8;386(9993):552-61.
144. Bagel J, Lynde C, Tyring S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jul;67(1):86-92.
145. Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, Mehlis S, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Briakinumab vs. etanercept for psoriasis treatment. *Br J Dermatol*. 2011 Sep;165(3):652-60.
- BORRADOR
146. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2015 Aug 8;386(9993):541-51.
147. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014 Jul 24;371(4):326-38.
148. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med*. 2003 Nov 20;349(21):2014-22.
149. Papp KA, Tyring S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CEM, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005 Jun;152(6):1304-12.
150. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tyring SK, Sinclair R, Thaçi D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet Lond Engl*. 2017 15;390(10091):276-88.
151. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2011 Sep;165(3):661-8.
152. Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet Lond Engl*. 2006 Jan 7;367(9504):29-35.
153. van de Kerkhof PCM, Segael S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol*. 2008 Jul;????-???
154. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003 Dec;139(12):1627-32; discussion 1632.

155. Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, Griffiths CEM, Woolley JM, Lalla D, et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol.* 2005 Dec;153(6):1192–9.
156. Lin P-T, Wang S-H, Chi C-C. Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. *Sci Rep.* 2018 30;8(1):16068.
157. Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, Elewski BE, Wang A, Jahreis A, et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatol Treat.* 2006;17(1):9–17.
158. Ortonne J-P, Griffiths CE, Daudén E, Strohal R, Robertson D, Pedersen R, et al. Efficacy and safety of continuous versus paused etanercept treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis over 54 weeks: the CRYSTEL study. *Expert Rev Dermatol.* 2008 Dec;3(6):657–65.
159. Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med.* 2010 Jan 14;362(2):118–28.
160. de Vries ACQ, Thio HB, de Kort WJA, Opmeer BC, van der Stok HM, de Jong EMGJ, et al. A prospective randomized controlled trial comparing infliximab and etanercept in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis: the Psoriasis Infliximab vs. Etanercept Comparison Evaluation (PIECE) study. *Br J Dermatol.* 2017 Mar;176(3):624–33.
161. Luger T, Barker J, Lambert J, Yang S, Robertson D, Foehl J, et al. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Aug;23(8):896–904.
162. Saraceno R, Pietroleonardo L, Mazzotta A, Zangrilli A, Bianchi L, Chimenti S. TNF- $\alpha$  antagonists and nail psoriasis: an open, 24-week, prospective cohort study in adult patients with psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2013 Apr;13(4):469–73.
163. Ortonne JP, Paul C, Berardesca E, Marino V, Gallo G, Brault Y, et al. A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail psoriasis: Effect of etanercept on nail psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013 May;168(5):1080–7.
164. Lee EJ, Shin MK, Kim NI. A Clinical Trial of Combination Therapy with Etanercept and Low Dose Cyclosporine for the Treatment of Refractory Psoriasis. *Ann Dermatol.* 2010;22(2):138.
165. D'Angelo S, Cutro MS, Lubrano E, Leccese P, Mennillo GA, Ferrara N, et al. Combination therapy with ciclosporin and etanercept in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 May 1;69(5):934–5.
166. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, Papp KA, Klekotka P, Creamer K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012 Sep;167(3):649–57.
167. de Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Aarden LA, Stapel SO, Peters MJL, et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Apr;68(4):531–5.
168. Gisondi P, Gubinelli E, Cocuroccia B, Girolomoni G. Targeting tumor necrosis factor-alpha in the therapy of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2004 Jun;3(2):175–83.
169. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2001 Jun 9;357(9271):1842–7.
170. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Oct;51(4):534–42.
171. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Jan;56(1):31.e1-31.e15.
172. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne J-P, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet Lond Engl.* 2005 Oct 15;366(9494):1367–74.

173. Torii H, Nakagawa H. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci.* 2010 Jul;59(1):40–9.
174. Yang H-Z, Wang K, Jin H-Z, Gao T-W, Xiao S-X, Xu J-H, et al. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med J (Engl).* 2012 Jun;125(11):1845–51.
175. De Simone C, Amerio P, Amoruso G, Bardazzi F, Campanati A, Conti A, et al. Immunogenicity of anti-TNF $\alpha$  therapy in psoriasis: a clinical issue? *Expert Opin Biol Ther.* 2013 Dec;13(12):1673–82.
176. Di Lernia V, Guareschi E. Successful treatment of hand and foot psoriasis with infliximab. *Dermatol Online J.* 2010 Jul 15;16(7):8.
177. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D. Anti-TNF agents and nail psoriasis: a single-center, retrospective, comparative study. *J Dermatol Treat.* 2013 Jun;24(3):162–8.
178. Rigopoulos D, Gregoriou S, Stratigos A, Larios G, Korfitis C, Papaioannou D, et al. Evaluation of the efficacy and safety of infliximab on psoriatic nails: an unblinded, nonrandomized, open-label study. *Br J Dermatol.* 2008 Aug;159(2):453–6.
179. Bissonnette R, Poulin Y, Guenther L, Lynde CW, Bolduc C, Nigen S. Treatment of palmoplantar psoriasis with infliximab: a randomized, double-blind placebo-controlled study: Treatment of palmoplantar psoriasis with infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Dec;25(12):1402–8.
180. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Kyrgidis A, Apalla Z, Ioannides D. Scalp psoriasis and biologic agents: a retrospective, comparative study from a tertiary psoriasis referral centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Dec;30(12):2091–6.
181. Dalaker M, Bonesrønning J. Long-term maintenance treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with infliximab in combination with methotrexate or azathioprine in a retrospective cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Mar;23(3):277–82.
182. Kleyn CE, Griffiths CE. Infliximab for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2006 Aug;6(8):797–805.
183. Lecluse LLA, Piskin G, Mekkes JR, Bos JD, de Rie MA. Review and expert opinion on prevention and treatment of infliximab-related infusion reactions. *Br J Dermatol.* 2008 Sep;159(3):527–36.
184. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of Immunogenicity on the Long-Term Efficacy of Infliximab in Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2003 Feb 13;348(7):601–8.
185. Torii H, Nakano M, Yano T, Kondo K, Nakagawa H, The SPREAD Study Group. Efficacy and safety of dose escalation of infliximab therapy in Japanese patients with psoriasis: Results of the SPREAD study. *J Dermatol.* 2017 May;44(5):552–9.
186. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut.* 2007 Apr 5;56(9):1226–31.
187. Adışen E, Aral A, Aybay C, Gürer MA. Anti-infliximab antibody status and its relation to clinical response in psoriatic patients: A pilot study: Anti-infliximab antibodies in psoriasis patients. *J Dermatol.* 2010 Jun 14;37(8):708–13.
188. Gottlieb AB, Kalb RE, Blauvelt A, Heffernan MP, Sofen HL, Ferris LK, et al. The efficacy and safety of infliximab in patients with plaque psoriasis who had an inadequate response to etanercept: Results of a prospective, multicenter, open-label study. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Oct;67(4):642–50.
189. O'Neill JL, Kalb RE. Ustekinumab in the therapy of chronic plaque psoriasis. *Biol Targets Ther.* 2009;3:159–68.
190. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMA-1 and UltIMMA-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *The Lancet.* 2018 Aug;392(10148):650–61.
191. Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H, THE JAPANESE USTEKINUMAB STUDY GROUP. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-

- severe plaque-type psoriasis: Long-term results from a phase 2/3 clinical trial: Ustekinumab in Japanese psoriasis patients. *J Dermatol.* 2012 Mar;39(3):242–52.
192. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. A Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody for the Treatment of Psoriasis. *N Engl J Med.* 2007 Feb 8;356(6):580–92.
193. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015 Oct;373(14):1318–28.
194. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet Lond Engl.* 2008 May 17;371(9625):1665–74.
195. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet Lond Engl.* 2008 May 17;371(9625):1675–84.
196. Tsai T-F, Ho J-C, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen Y-K, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci.* 2011 Sep;63(3):154–63.
197. Zhu X, Zheng M, Song M, Shen Y-K, Chan D, Szapary PO, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J Drugs Dermatol JDD.* 2013 Feb;12(2):166–74.
198. Bagel J, Nia J, Hashim PW, Patekar M, de Vera A, Hugot S, et al. Secukinumab is Superior to Ustekinumab in Clearing Skin in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (16-Week CLARITY Results). *Dermatol Ther.* 2018 Dec;8(4):571–9.
199. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai T-F, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Sep;73(3):400–9.
200. Papp KA, Blauvelt A, Buhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour J-P, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2017 Apr 20;376(16):1551–60.
201. Boehringer Ingelheim. A 48 Weeks Study of Three Different Dose Regimens of BI 655066 Administered Subcutaneously in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (Randomised, Dose-ranging, Active-comparator-controlled (Ustekinumab), Double-blind Within Dose Groups of BI 655066) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2016 Jul [cited 2020 Dec 7]. Report No.: NCT02054481. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02054481>
202. Reich K, Pinter A, Lacour JP, Ferrandiz C, Micali G, French LE, et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol.* 2017 Oct;177(4):1014–23.
203. Buder V, Herberger K, Jacobi A, Augustin M, Radtke MA. Ustekinumab in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis - a case series of nine patients: Ustekinumab in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Nov;14(11):1108–13.
204. Bertelsen T, Kragballe K, Johansen C, Iversen L. Efficacy of ustekinumab in palmoplantar pustulosis and palmoplantar pustular psoriasis. *Int J Dermatol.* 2014 Oct;53(10):e464–6.
205. Morales-Múnica C, Vilarrasa E, Puig L. Efficacy of ustekinumab in refractory palmoplantar pustular psoriasis: Ustekinumab in palmoplantar pustular psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013 Apr;168(4):820–4.
206. Pinto-Almeida T, Torres T, Sanches M, Selores M. Treatment of palmoplantar pustulosis with ustekinumab – the importance of interfering with the IL23/Th17 pathway. *Eur J Dermatol.* 2013 Nov;23(6):916–7.
207. Bulai Livideanu C, Lahfa M, Mazereeuw-Hautier J, Paul C. Efficacy of Ustekinumab in Palmoplantar Psoriasis. *Dermatology.* 2010;221(4):321–3.

208. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D. Biologic agents in nail psoriasis: efficacy data and considerations. *Expert Opin Biol Ther.* 2013 Dec;13(12):1707–14.
209. Rigopoulos D, Gregoriou S, Makris M, Ioannides D. Efficacy of Ustekinumab in Nail Psoriasis and Improvement in Nail-Associated Quality of Life in a Population Treated with Ustekinumab for Cutaneous Psoriasis: An Open Prospective Unblinded Study. *Dermatology.* 2011;223(4):325–9.
210. Vitiello M, Tosti A, Abuchar A, Zaiac M, Kerdell FA. Ustekinumab for the treatment of nail psoriasis in heavily treated psoriatic patients: Ustekinumab for the treatment of nail psoriasis. *Int J Dermatol.* 2013 Mar;52(3):358–62.
211. Papadavid E, Ferra D, Koumaki D, Dalamaga M, Stamou C, Theodoropoulos K, et al. Ustekinumab Induces Fast Response and Maintenance of Very Severe Refractory Scalp Psoriasis: Results in Two Greek Patients from the Psoriasis Hospital-Based Clinic. *Dermatology.* 2014;228(2):107–11.
212. Di Cesare A, Farnolli MC, Peris K. Rapid response of scalp psoriasis to ustekinumab. *Eur J Dermatol.* 2011 Nov;21(6):993–4.
213. Au S-C, Goldminz AM, Kim N, Dumont N, Michelon M, Volf E, et al. Investigator-initiated, open-label trial of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe palmoplantar psoriasis. *J Dermatol Treat.* 2013 Jun;24(3):179–87.
214. Patsatsi A, Kyriakou A, Sotiriadis D. Ustekinumab in nail psoriasis: an open-label, uncontrolled, nonrandomized study. *J Dermatol Treat.* 2013 Apr;24(2):96–100.
215. Heinecke GM, Luber AJ, Levitt JO, Lebwohl MG. Combination use of ustekinumab with other systemic therapies: a retrospective study in a tertiary referral center. *J Drugs Dermatol JDD.* 2013 Oct;12(10):1098–102.
216. Zweegers J, Otero M, Reek J, Lüming P, Driessens R, Kievit W, et al. Effectiveness of Biologic and Conventional Systemic Therapies in Adults with Chronic Plaque Psoriasis in Daily Practice: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(4):453–8.
217. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2014 Feb;170(2):261–73.
218. Nakagawa H, Niiro H, Ootaki K. Brodalumab, a human anti-interleukin-17-receptor antibody in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from a phase II randomized controlled study. *J Dermatol Sci.* 2016 Jan;81(1):44–52.
219. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016 Aug;175(2):273–86.
220. Papp KA, Leonardi C, Menter A, Ortonne J-P, Krueger JG, Kricorian G, et al. Brodalumab, an Anti-Interleukin-17-Receptor Antibody for Psoriasis. *N Engl J Med.* 2012 Mar 29;366(13):1181–9.
221. Thomas LW, Lee EB, Wu JJ. Systematic review of anti-drug antibodies of IL-17 inhibitors for psoriasis. *J Dermatol Treat.* 2019 Feb 17;30(2):110–6.
222. Yamasaki K, Nakagawa H, Kubo Y, Ootaki K, the Japanese Brodalumab Study Group. Efficacy and safety of brodalumab in patients with generalized pustular psoriasis and psoriatic erythroderma: results from a 52-week, open-label study. *Br J Dermatol.* 2017 Mar;176(3):741–51.
223. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E, et al. Anti-Interleukin-17 Monoclonal Antibody Ixekizumab in Chronic Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2012 Mar 29;366(13):1190–9.
224. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2016 Jul 28;375(4):345–56.
225. Langley RG, Rich P, Menter A, Krueger G, Goldblum O, Dutronc Y, et al. Improvement of scalp and nail lesions with ixekizumab in a phase 2 trial in patients with chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Sep;29(9):1763–70.
226. Ryan C, Menter A, Guenther L, Blauvelt A, Bissonnette R, Meeuwis K, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase IIIb study of patients with moderate-to-severe genital psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018;179(4):844–52.

227. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, Kingo K, Sofen H, Ruer-Mulard M, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol.* 2015 Feb;172(2):484–93.
228. Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, Abe M, Baker DR, Konno P, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study: Secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013 Feb;168(2):412–21.
229. Paul C, Lacour J-P, Tedremets L, Kreutzer K, Jazayeri S, Adams S, et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Jun;29(6):1082–90.
230. Reich K, Papp KA, Matheson RT, Tu JH, Bissonnette R, Bourcier M, et al. Evidence that a neutrophil–keratinocyte crosstalk is an early target of IL -17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2015 Jul;24(7):529–35.
231. Reich K, Sullivan J, Arenberger P, Mrowietz U, Jazayeri S, Augustin M, et al. Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANFIGURE trial. *Br J Dermatol.* 2019 Nov;181(5):954–66.
232. Rich P, Sigurgeirsson B, Thaci DP, Ortonne J-P, Paul C, Schopf RE, et al. Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study. *Br J Dermatol.* 2012 Sep;no-no.
233. Mrowietz U, Leonardi CL, Girolomoni G, Toth D, Morita A, Balki SA, et al. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jul;73(1):27–36.e1.
234. Ohtsuki M, Morita A, Abe M, Takahashi H, Seko N, Karpov A, et al. Secukinumab efficacy and safety in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Subanalysis from ERASURE, a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *J Dermatol.* 2014 Dec;41(12):1039–46.
235. Gottlieb AB, Langley RG, Philipp S, Sigurgeirsson B, Blauvelt A, Martin R, et al. Secukinumab Improves Physical Function in Subjects With Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Two Randomized, Phase 3 Trials. *J Drugs Dermatol JDD.* 2015 Aug;14(8):821–33.
236. Kircik L, Fowler J, Weiss J, Meng X, Guana A, Nyirady J. Efficacy of Secukinumab for Moderate-to-Severe Head and Neck Psoriasis Over 52 Weeks: Pooled Analysis of Four Phase 3 Studies. *Dermatol Ther.* 2016 Dec;6(4):627–38.
237. Polesie S, Lidholm A. Secukinumab in the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis: A Case report. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(1):124–5.
238. Weng H-J, Wang T-S, Tsai T-F. Clinical experience of secukinumab in the treatment of erythrodermic psoriasis: a case series. *Br J Dermatol.* 2018 Jun;178(6):1439–40.
239. Mugheddu C, Atzori L, Lappi A, Pau M, Murgia S, Rongioletti F. Successful Secukinumab treatment of generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Sep;31(9):e420–1.
240. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bianchi L, Chiricozzi A, et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 May;31(5):774–90.
241. Amatore F, Villani A -P., Tauber M, Viguier M, Guillot B, the Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Mar;33(3):464–83.
242. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol.* 2018 Sep 15;201(6):1605–13.

243. Torres T, Romanelli M, Chiricozzi A. A revolutionary therapeutic approach for psoriasis: bispecific biological agents. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016 Jul 2;25(7):751–4.
244. Machado Á, Torres T. Spotlight on risankizumab and its potential in the treatment of plaque psoriasis: evidence to date. *Psoriasis Auckl NZ*. 2018;8:83–92.
245. Paparizos V, Rallis E, Kirsten L, Kyriakis K. Ustekinumab for the treatment of HIV psoriasis. *J Dermatol Treat*. 2012 Dec;23(6):398–9.
246. Janssen Pharmaceutical K.K. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of CNTO 1959 (Guselkumab) in the Treatment of Subjects With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 May [cited 2020 Oct 19]. Report No.: NCT02325219. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02325219>
247. Ohtsuki M, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol*. 2018 Sep;45(9):1053–62.
248. Langley RG, Tsai T-F, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):114–23.
249. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2019 Sep;394(10201):831–9.
250. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mirikizumab (LY3074828) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Jan 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03482011>
251. Eli Lilly and Company. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Comparing the Efficacy and Safety of Mirikizumab to Secukinumab and Placebo in Patients With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis OASIS-2 [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 Aug [cited 2020 Oct 19]. Report No.: NCT03535194. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03535194>
252. Eli Lilly and Company. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Parallel-Arm, Placebo-Controlled Study of LY3074828 in Subjects With Moderate-to- Severe Plaque Psoriasis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 Jun [cited 2020 Oct 19]. Report No.: nct02899988. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct02899988>
253. Reich K, Rich P, Maari C, Bissonnette R, Leonardi C, Menter A, et al. Efficacy and safety of mirikizumab (LY3074828) in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized phase II study. *Br J Dermatol*. 2019;181(1):88–95.
254. Papp K, Thaçi D, Reich K, Riedl E, Langley RG, Krueger JG, et al. Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015 Oct;173(4):930–9.
255. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2019;17;394(10198):576–86.
256. AbbVie. A Phase II/III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Efficacy and Safety of Two Different Dose Regimens of BI 655066 (Risankizumab) and Placebo and Maintenance of Response of BI 655066 (Risankizumab) Administered Subcutaneously in Japanese Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Type Psoriasis. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 May [cited 2020 Dec 10]. Report No.: NCT03000075. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03000075>
257. Psoriasis Gene to Clinic, 8th International Congress. The Queen Elizabeth II Conference Centre, London, U.K., 30th November – 2nd December 2017. *Br J Dermatol* [Internet]. 2017 Nov [cited 2020 Oct 20];177(5). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.16059>
258. Boehringer Ingelheim. A 48 Weeks Study of Three Different Dose Regimens of BI 655066 Administered Subcutaneously in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (Randomised, Dose-ranging, Active-comparator-controlled (Ustekinumab),

- Double-blind Within Dose Groups of BI 655066) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2016 Jul [cited 2021 Jan 18]. Report No.: NCT02054481. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02054481>
259. EudraCT Number 2015-003623-65 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register [Internet]. [cited 2020 Dec 13]. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003623-65/results>
260. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Skin Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017 Dec 22 [cited 2020 Oct 19]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011535.pub2>
261. Babalola O, Strober BE. Management of psoriasis in pregnancy. *Dermatol Ther*. 2013 Aug;26(4):285–92.
262. Bobotsis R, Gulliver WP, Monaghan K, Lynde C, Fleming P. Psoriasis and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol*. 2016 Sep;175(3):464–72.
263. Lima XT, Janakiraman V, Hughes MD, Kimball AB. The impact of psoriasis on pregnancy outcomes. *J Invest Dermatol*. 2012 Jan;132(1):85–91.
264. Ruiz V, Manubens E, Puig L. Psoriasis in pregnancy: a review (I). *Actas Dermosifiliogr*. 2014 Oct;105(8):734–43.
265. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Jónsson HH, et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw\*0602 positive and negative psoriasis patients--an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol*. 2006 Apr;126(4):740–5.
266. Lassi ZS, Imam AM, Dean SV, Bhutta ZA. Preconception care: screening and management of chronic disease and promoting psychological health. *Reprod Health*. 2014 Sep 26;11 Suppl 3:S5.
- BORRADOR
267. Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology*. 1993 Jun;47(6):533–9.
268. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):795–810.
269. Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N, network of French pharmacovigilance centres, Beghin D, et al. Pregnancy outcome after TNF- $\alpha$  inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Oct;80(4):727–39.
270. Lloyd ME, Carr M, McElhatton P, Hall GM, Hughes RA. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 1999 Oct;92(10):551–63.
271. Martínez Lopez JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Aug;27(4):678–84.
272. Lamarque V, Leleu MF, Monka C, Krupp P. Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients treated with Sandimmun. *Transplant Proc*. 1997 Aug;29(5):2480.
273. Wright S, Glover M, Baker H. Psoriasis, cyclosporine, and pregnancy. *Arch Dermatol*. 1991 Mar;127(3):426.
274. Kapoor R, Kapoor JR. Cyclosporine resolves generalized pustular psoriasis of pregnancy. *Arch Dermatol*. 2006 Oct;142(10):1373–5.
275. Edmonds EVJ, Morris SD, Short K, Bewley SJ, Eady R a. J. Pustular psoriasis of pregnancy treated with ciclosporin and high-dose prednisolone. *Clin Exp Dermatol*. 2005 Nov;30(6):709–10.
276. Finch TM, Tan CY. Pustular psoriasis exacerbated by pregnancy and controlled by cyclosporin A. *Br J Dermatol*. 2000 Mar;142(3):582–4.
277. Raddadi AA, Baker Damanhoury Z. Cyclosporin and pregnancy. *Br J Dermatol*. 1999 Jun;140(6):1197–8.
278. Berthelot J-M, De Bandt M, Goupille P, Solau-Gervais E, Lioté F, Goeb V, et al. Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine*. 2009 Jan;76(1):28–34.

279. Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut*. 2005 Jun;54(6):890.
280. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Ballet V, Noman M, Van Assche G, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Sep;17(9):1846–54.
281. Mishkin DS, Van Deinse W, Becker JM, Farraye FA. Successful use of adalimumab (Humira) for Crohn's disease in pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Aug;12(8):827–8.
282. Hyrich KL, Symmons DPM, Watson KD, Silman AJ, British Society, for Rheumatology Biologics Register. Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: results from a national population register. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2701–2.
283. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Martin C, Cohen RD, Kane SV, Mahadevan U. Use of Biologic Therapy by Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease Does Not Affect Infant Response to Vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2018 Jan;16(1):99–105.
284. Förger F, Zbinden A, Villiger PM. Certolizumab treatment during late pregnancy in patients with rheumatic diseases: Low drug levels in cord blood but possible risk for maternal infections. A case series of 13 patients. *Joint Bone Spine*. 2016 May;83(3):341–3.
285. Clowse MEB, Wolf DC, Förger F, Cush JJ, Golembesky A, Shaughnessy L, et al. Pregnancy Outcomes in Subjects Exposed to Certolizumab Pegol. *J Rheumatol*. 2015 Dec;42(12):2270–8.
286. Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1890–6.
287. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER association: a causal relationship. *J Rheumatol*. 2006 May;33(5):1014–7.
288. Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol*. 2009 Mar;36(3):635–41.
289. Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, Pierik MJ, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 May;33(9):1053–8.
290. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F, Travis SPL, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol*. 2011 Feb;106(2):214–23; quiz 224.
291. Berthelsen BG, Fjeldsøe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatol Oxf Engl*. 2010 Nov;49(11):2225–7.
292. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatol Oxf Engl*. 2016;55(9):1693–7.
293. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis*. 2009 Nov;68(11):1793–4.
294. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2006 May;4(5):621–30.
295. Geldhof A, Slater J, Clark M, Chandran U, Coppola D. Exposure to Infliximab During Pregnancy: Post-Marketing Experience. *Drug Saf*. 2020;43(2):147–61.
296. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology*. 2016 Mar;150(3):734–757.e1.

297. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2013 Mar;11(3):286–92; quiz e24.
298. Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2006 Oct;4(10):1255–8.
299. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2010 Nov;4(5):603–5.
300. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Ioannides D. Spontaneous abortion during ustekinumab therapy. *J Dermatol Case Rep.* 2012 Dec 31;6(4):105–7.
301. Andrulonis R, Ferris LK. Treatment of severe psoriasis with ustekinumab during pregnancy. *J Drugs Dermatol JDD.* 2012 Oct;11(10):1240.
302. Alsenaid A, Prinz JC. Inadvertent pregnancy during ustekinumab therapy in a patient with plaque psoriasis and impetigo herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2016 Mar;30(3):488–90.
303. Yiu ZZN, Exton LS, Jabbar-Lopez Z, Mohd Mustapa MF, Samarasekera EJ, Burden AD, et al. Risk of Serious Infections in Patients with Psoriasis on Biologic Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol.* 2016;136(8):1584–91.
304. Clarke DO, Hilbush KG, Waters DG, Newcomb DL, Chellman GJ. Assessment of ixekizumab, an interleukin-17A monoclonal antibody, for potential effects on reproduction and development, including immune system function, in cynomolgus monkeys. *Reprod Toxicol Elmsford N.* 2015 Dec;58:160–73.
305. Reddy SP, Shah VV, Wu JJ. Apremilast for a psoriasis patient with HIV and hepatitis C. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2017 Nov;31(11):e481–2.
306. Sandrini S, Callea F, Cristinelli L, Savoldi S, Setti G, Scaini P, et al. Viral hepatitis in HBsAg-positive renal transplant patients treated with cyclosporin and steroids. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1990;5(7):525–30.
307. Dai M-S, Kao W-Y, Shyu R-Y, Chao T-Y. Restoration of immunity and reactivation of hepatitis B virus after immunosuppressive therapy in a patient with severe aplastic anaemia. *J Viral Hepat.* 2004 May;11(3):283–5.
308. Papatheodoridis GV, Davies S, Dhillon AP, Teixeira R, Gouli J, Davidson B, et al. The role of different immunosuppression in the long-term histological outcome of HCV reinfection after liver transplantation for HCV cirrhosis. *Transplantation.* 2001 Aug 15;72(3):412–8.
309. Mikulska M, Nicolini L, Signori A, Rivoli G, Del Bono V, Raiola AM, et al. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Oct;20(10):O694-701.
310. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Kowatari K, Nitobe T, Nakamura Y, et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* 2011 Feb;21(1):16–23.
311. Oshima Y, Tsukamoto H, Tojo A. Association of hepatitis B with antirheumatic drugs: a case-control study. *Mod Rheumatol.* 2013 Jul;23(4):694–704.
312. Alfaadhli A a. F, McDonald JWD, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD003459.
313. Laohapand C, Arromdee E, Tanwandee T. Long-term use of methotrexate does not result in hepatitis B reactivation in rheumatologic patients. *Hepatol Int.* 2015 Apr;9(2):202–8.
314. Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC, et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012 Jan;148(1):95–102.
315. Cobeta García JC, Medrano M. [Reactivation of hepatitis B in a patient with spondyloarthritis after the suspension of methotrexate and efficacy of treatment with antivirals in association to adalimumab]. *Reumatol Clin.* 2011 Jun;7(3):200–2.
316. Hagiwara H, Kubota T, Komano Y, Kurosaki M, Watanabe M, Miyasaka N. Fulminant hepatitis in an asymptomatic chronic carrier of hepatitis B virus mutant after withdrawal of

- low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2004 Jun;22(3):375–6.
317. Gwak G-Y, Koh KC, Kim H-Y. Fatal hepatic failure associated with hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2007 Dec;25(6):888–9.
318. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis.* 2006 Aug;65(8):983–9.
319. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore).* 2011 Nov;90(6):359–71.
320. Sansone S, Guarino M, Castiglione F, Rispo A, Auriemma F, Loperto I, et al. Hepatitis B and C virus reactivation in immunosuppressed patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014 Apr 7;20(13):3516–24.
321. Viganò M, Degaspero E, Aghemo A, Lampertico P, Colombo M. Anti-TNF drugs in patients with hepatitis B or C virus infection: safety and clinical management. *Expert Opin Biol Ther.* 2012 Feb;12(2):193–207.
322. Lee YH, Bae S-C, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis.* 2013 Oct;16(5):527–31.
323. Prestinari F, Ferguglia G, Laria G. Etanercept in a patient with severe psoriasis and latent viral hepatic disease and latent tuberculosis. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11 Suppl 1:57–8.
324. Laurenti R, Giovannangeli F, Gubinelli E, Viviano MT, Errico A, Leoni L, et al. Long-term safety of anti-TNF adalimumab in HBc antibody-positive psoriatic arthritis patients: a retrospective case series of 8 patients. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:410521.
325. Di Nuzzo S, Boccaletti V, Fantini C, Cortelazzi C, Missale G, Fabrizi G, et al. Are Anti-TNF- $\alpha$  Agents Safe for Treating Psoriasis in Hepatitis C Virus Patients with Advanced Liver Disease? Case Reports and Review of the Literature. *Dermatol Basel Switz.* 2016;232(1):102–6.
326. Costa L, Caso F, Atteno M, Giannitti C, Spadaro A, Ramonda R, et al. Long-term safety of anti-TNF- $\alpha$  in PsA patients with concomitant HCV infection: a retrospective observational multicenter study on 15 patients. *Clin Rheumatol.* 2014 Feb;33(2):273–6.
327. Snast I, Atzmony L, Braun M, Hodak E, Pavlovsky L. Risk for hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis on biologic therapies: A retrospective cohort study and systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Jul;77(1):88–97.e5.
328. Magliocco MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Oct;51(4):580–4.
329. Rokhsar C, Rabhan N, Cohen SR. Etanercept monotherapy for a patient with psoriasis, psoriatic arthritis, and concomitant hepatitis C infection. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Feb;54(2):361–2.
330. De Simone C, Paradisi A, Capizzi R, Carbone A, Siciliano M, Amerio PL. Etanercept therapy in two patients with psoriasis and concomitant hepatitis C. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Jun;54(6):1102–4.
331. Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L, Zanieri F, Lotti T. Tumour necrosis factor- $\alpha$  antagonists in patients with concurrent psoriasis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective analysis of 17 patients. *Br J Dermatol.* 2011 Mar;164(3):645–7.
332. Navarro R, Vilarrasa E, Herranz P, Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, et al. Safety and effectiveness of ustekinumab and antitumour necrosis factor therapy in patients with psoriasis and chronic viral hepatitis B or C: a retrospective, multicentre study in a clinical setting. *Br J Dermatol.* 2013 Mar;168(3):609–16.
333. Khanna M, Shirodkar MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy in patients with autoimmunity and hepatitis C. *J Dermatol Treat.* 2003 Dec;14(4):229–32.
334. Cecchi R, Bartoli L. Psoriasis and hepatitis C treated with anti-TNF alpha therapy (etanercept). *Dermatol Online J.* 2006 Dec 10;12(7):4.

335. Pritchard C. Etanercept and hepatitis C. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 1999 Jun;5(3):179.
336. Zein NN, Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol.* 2005 Mar;42(3):315–22.
337. Frider B, Bruno A, Ponte M, Amante M. Drug-induced liver injury caused by adalimumab: a case report and review of the bibliography. *Case Rep Hepatol.* 2013;2013:406901.
338. Chiu H-Y, Chen C-H, Wu M-S, Cheng Y-P, Tsai T-F. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br J Dermatol.* 2013 Dec;169(6):1295–303.
339. Purnak S, Purnak T. Hepatitis B virus reactivation after ustekinumab treatment. *Br J Dermatol.* 2014 Feb;170(2):477–8.
340. Koskinas J, Tampaki M, Doumba PP, Rallis E. Hepatitis B virus reactivation during therapy with ustekinumab for psoriasis in a hepatitis B surface-antigen-negative anti-HBs-positive patient. *Br J Dermatol.* 2013 Mar;168(3):679–80.
341. Bevans SL, Mayo TT, Elewski BE. Safety of secukinumab in hepatitis B virus. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2018 Mar;32(3):e120–1.
342. Yanagihara S, Sugita K, Yoshida Y, Tsuruta D, Yamamoto O. Psoriasis vulgaris in a hepatitis B virus carrier successfully treated with secukinumab and entecavir combination therapy. *Eur J Dermatol EJD.* 2017 01;27(2):185–6.
343. Menon K, Van Voorhees AS, Bebo BF, Gladman DD, Hsu S, Kalb RE, et al. Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Feb;62(2):291–9.
344. Buccheri L, Katchen BR, Karter AJ, Cohen SR. Acitretin therapy is effective for psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol.* 1997 Jun;133(6):711–5.
345. Duvic M, Johnson TM, Rapini RP, Freese T, Brewton G, Rios A. Acquired immunodeficiency syndrome-associated psoriasis and Reiter's syndrome. *Arch Dermatol.* 1987 Dec;123(12):1622–32.
346. Masson C, Chennebault JM, Leclech C. Is HIV infection contraindication to the use of methotrexate in psoriatic arthritis? *J Rheumatol.* 1995 Nov;22(11):2191.
347. Maurer TA, Zackheim HS, Tuffanelli L, Berger TG. The use of methotrexate for treatment of psoriasis in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol.* 1994 Aug;31(2 Pt 2):372–5.
348. Tourne L, Durez P, Van Vooren JP, Farber CM, Liesnard C, Heenen M, et al. Alleviation of HIV-associated psoriasis and psoriatic arthritis with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 1997 Sep;37(3 Pt 1):501–2.
349. Allen BR. Use of cyclosporin for psoriasis in HIV-positive patient. *Lancet Lond Engl.* 1992 Mar 14;339(8794):686.
350. Lindsey SF, Weiss J, Lee ES, Romanelli P. Treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with adalimumab in an HIV-positive patient. *J Drugs Dermatol JDD.* 2014 Jul;13(7):869–71.
351. Di Lernia V, Zoboli G, Ficarelli E. Long-term management of HIV/hepatitis C virus associated psoriasis with etanercept. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013 Jun;79(3):444.
352. Lee ES, Heller MM, Kamangar F, Park KK, Koo JYM. Long-term etanercept use for severe generalized psoriasis in an HIV-infected individual: a case study. *J Drugs Dermatol JDD.* 2012 Mar;11(3):413–4.
353. Mikhail M, Weinberg JM, Smith BL. Successful treatment with etanercept of von Zumbusch pustular psoriasis in a patient with human immunodeficiency virus. *Arch Dermatol.* 2008 Apr;144(4):453–6.
354. Linardaki G, Katsarou O, Ioannidou P, Karafoulidou A, Boki K. Effective etanercept treatment for psoriatic arthritis complicating concomitant human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol.* 2007 Jun;34(6):1353–5.

355. Aboulafia DM, Bundow D, Wilske K, Ochs UI. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. *Mayo Clin Proc*. 2000 Oct;75(10):1093–8.
356. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2008 May;67(5):710–2.
357. Sellam J, Bouvard B, Masson C, Rousière M, Villoutreix C, Lacombe K, et al. Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients. *Joint Bone Spine*. 2007 Mar;74(2):197–200.
358. Bartke U, Venten I, Kreuter A, Gubbay S, Altmeyer P, Brockmeyer NH, et al. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab. *Br J Dermatol*. 2004 Apr;150(4):784–6.
359. Saeki H, Ito T, Hayashi M, Fukuchi O, Umezawa Y, Nobeyama Y, et al. Successful treatment of ustekinumab in a severe psoriasis patient with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015 Aug;29(8):1653–5.
360. Wieder S, Routt E, Levitt J, Lebwohl M. Treatment of Refractory Psoriasis with Ustekinumab in an HIV-Positive Patient: A Case Presentation and Review of the Biologic Literature. *Psoriasis Forum*. 2014 Sep;20a(3):96–102.
361. Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S, et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Aug;59(2):209–17.
362. Amerio P, Amoruso G, Bardazzi F, Campanati A, Cassano N, Conti A, et al. Detection and management of latent tuberculosis infections before biologic therapy for psoriasis. *J Dermatol Treat*. 2013 Aug;24(4):305–11.
363. Bordignon V, Bultrini S, Prignano G, Sperduti I, Piperno G, Bonifati C, et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in autoimmune disorders such as psoriasis and in chronic respiratory diseases, including lung cancer. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011 Jun;25(2):213–20.
364. di Girolamo C, Pappone N, Melillo E, Rengo C, Giuliano F, Melillo G. Cavitary lung tuberculosis in a rheumatoid arthritis patient treated with low-dose methotrexate and steroid pulse therapy. *Br J Rheumatol*. 1998 Oct;37(10):1136–7.
365. Binyamin K, Cooper RG. Late reactivation of spinal tuberculosis by low-dose methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2001 Mar;40(3):341–2.
366. Smith JD, Knox JM. Psoriasis, methotrexate and tuberculosis. *Br J Dermatol*. 1971 Jun;84(6):590–3.
367. Sundaram M, Adhikary SD, John GT, Kekre NS. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Indian J Urol IJU J Urol Soc India*. 2008 Jul;24(3):396–400.
368. John GT, Shankar V. Mycobacterial infections in organ transplant recipients. *Semin Respir Infect*. 2002 Dec;17(4):274–83.
369. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. European FK506 Multicentre Liver Study Group. *Lancet Lond Engl*. 1994 Aug 13;344(8920):423–8.
370. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Aug;20(4):757–90.
371. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M, Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun 15;57(5):756–61.
372. Culver EL, Travis SPL. How to manage the infectious risk under anti-TNF in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets*. 2010 Feb;11(2):198–218.
373. Mariette X, Vencovsky J, Lortholary O, Gomez-Reino J, de Longueville M, Ralston P, et al. The incidence of tuberculosis in patients treated with certolizumab pegol across indications: impact of baseline skin test results, more stringent screening criteria and geographic region. *RMD Open*. 2015;1(1):e000044.

374. Kay J, Fleischmann R, Keystone E, Hsia EC, Hsu B, Zhou Y, et al. Five-year Safety Data from 5 Clinical Trials of Subcutaneous Golimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 2016;43(12):2120–30.
375. Tsai T-F, Ho V, Song M, Szapary P, Kato T, Wasfi Y, et al. The safety of ustekinumab treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis and latent tuberculosis infection. *Br J Dermatol.* 2012 Nov;167(5):1145–52.
376. Fowler E, Ghamrawi RI, Ghiam N, Liao W, Wu JJ. Risk of tuberculosis reactivation during interleukin-17 inhibitor therapy for psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2020 Jul;34(7):1449–56.
377. Puig L, Lebwohl M, Bacheler H, Sobell J, Jacobson AA. Long-term efficacy and safety of brodalumab in the treatment of psoriasis: 120-week results from the randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled phase 3 AMAGINE-2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Feb;82(2):352–9.
378. Leonardi C, Bacheler H. Safety of Risankizumab in Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis: Analysis of Pooled Short-Term and Long-Term Clinical Trial Data. :2.
379. Cornell RC, Stoughton RB. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. *Arch Dermatol.* 1985;121(1):63-67
380. Bolognia J, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. In: Fourth edition. ed. Philadelphia: Elsevier; 2018:
381. Bernhard J, Whitmore C, Guzzo C, et al. Evaluation of halobetasol propionate ointment in the treatment of plaque psoriasis: report on two double-blind, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25(6 Pt 2):1170-1174.
382. Gottlieb AB, Ford RO, Spellman MC. The efficacy and tolerability of clobetasol propionate foam 0.05% in the treatment of mild to moderate plaque-type psoriasis of nonscalp regions. *J Cutan Med Surg.* 2003;7(3):185-192
383. Camarasa JM, Ortonne JP, Dubertret L. Calcitriol shows greater persistence of treatment effect than betamethasone dipropionate in topical psoriasis therapy. *J Dermatolog Treat.* 2003;14(1):8-1
384. Keegan BR. Desoximetasone 0.25% Spray for the Relief of Scaling in Adults With Plaque Psoriasis. *Journal of drugs in dermatology : JDD.* 2015;14(8):835-840.
385. Lebwohl M, Sherer D, Washenik K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of clobetasol propionate 0.05% foam in the treatment of nonscalp psoriasis. *Int J Dermatol.* 2002;41(5):269-274
386. Pauporte M, Maibach H, Lowe N, et al. Fluocinolone acetonide topical oil for scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2004;15(6):360-364.
387. KENALOG®-10 INJECTION (triamcinolone acetonide injectable suspension, USP) [Package Insert]. Bristol-Myers Squibb Company.
388. Castela E, Archier E, Devaux S, et al. Topical corticosteroids in plaque psoriasis: a systematic review of risk of adrenal axis suppression and skin atrophy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26 Suppl 3:47-51.
389. Hudson CP, Kempers S, Menter A, et al. An open-label, multicenter study of the efficacy and safety of a weekday/weekend treatment regimen with calcitriol ointment 3 microg/g and clobetasol propionate spray 0.05% in the management of plaque psoriasis. *Cutis.* 2011;88(4):201-207.
390. Ito K, Koga M, Shibayama Y, Tatematsu S, Nakayama J, Imafuku S. Proactive treatment with calcipotriol reduces recurrence of plaque psoriasis. *J Dermatol.* 2016;43(4):402-405.
391. Stein LF, Sherr A, Solodkina G, Gottlieb AB, Chaudhari U. Betamethasone valerate foam for treatment of nonscalp psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2001;5(4):303-307.
392. Stein Gold L, Jackson JM, Knuckles ML, Weiss JS. Improvement in Extensive Moderate Plaque Psoriasis With a Novel Emollient Spray Formulation of Betamethasone Dipropionate 0.05. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(3):334-342.
393. Franz TJ, Parsell DA, Halualani RM, Hannigan JF, Kalbach JP, Harkonen WS. Betamethasone valerate foam 0.12%: a novel vehicle with enhanced delivery and efficacy. *Int J Dermatol.* 1999;38(8):628-632.
394. Mason AR, Mason JM, Cork MJ, Hancock H, Dooley G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis of the scalp: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;169(3):519-527.

395. Kreuter A, Sommer A, Hyun J, et al. 1% pimecrolimus, 0.005% calcipotriol, and 0.1% betamethasone in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized controlled study. *Arch Dermatol.* 2006;142(9):1138-1143.
396. Liao YH, Chiu HC, Tseng YS, Tsai TF. Comparison of cutaneous tolerance and efficacy of calcitriol 3 microg g (-1) ointment and tacrolimus 0.3 mg g(-1) ointment in chronic plaque psoriasis involving facial or genitofemoral areas: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2007;157(5):1005-1012
397. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(5):723-730.
398. ELIDEL® (pimecrolimus) Cream, 1% [Package Insert]. Valeant Pharmaceuticals North America LLC.
399. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(5):731-738.
400. Carroll CL, Clarke J, Camacho F, Balkrishnan R, Feldman SR. Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol.* 2005;141(1):43-46.
401. Kalb RE, Bagel J, Korman NJ, et al. Treatment of intertriginous psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(1):120-124.
402. Ma L, Yang Q, Yang H, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, controlled trial investigating efficacy and safety in a Chinese population. *Int J Dermatol.* 2016;55(1):106-113.
403. Tyring S, Mendoza N, Appell M, et al. A calcipotriene/betamethasone dipropionate two-compound scalp formulation in the treatment of scalp psoriasis in Hispanic/Latino and Black/African American patients: results of the randomized, 8-week, double-blind phase of a clinical trial. *Int J Dermatol.* 2010;49(11):1328-1333.
404. Queille-Roussel C, Hoffmann V, Ganslandt C, Hansen KK. Comparison of the antipsoriatic effect and tolerability of calcipotriol-containing products in the treatment of psoriasis vulgaris using a modified psoriasis plaque test. *Clin Drug Investig.* 2012;32(9):613-19
405. Van der Velden HM, Pasch MC, van Erp PE, et al. Treatment of plaque psoriasis with the two-compound product calcipotriol/betamethasone dipropionate versus both monotherapies: an immunohistochemical study. *J Dermatolog Treat.* 2010;21(1):13-22.
406. Fleming C, Ganslandt C, Guenther L, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with its active components in the same vehicle and the vehicle alone in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, parallel group, double-blind, exploratory study. *European journal of dermatology : EJD.* 2010;20(4):465-471.
407. Jemec GB, Ganslandt C, Ortonne JP, et al. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(3):455-463.
408. Devaux S, Castela A, Archier E, et al. Topical vitamin D analogues alone or in association with topical steroids for psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26 Suppl 3:52-60.
409. Okubo Y, Natsume S, Usui K, Muro M, Tsuboi R. Combination therapy using maxacalcitol and corticosteroid lotions preliminary to monotherapy with maxacalcitol lotion for scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2014;25(1):34-37.
410. Langley RG, Gupta A, Papp K, Wexler D, Osterdal ML, Curcic D. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with tacalcitol ointment and the gel vehicle alone in patients with psoriasis vulgaris: a randomized, controlled clinical trial. *Dermatology.* 2011;222(2):148-156.
411. Leonardi C, Bagel J, Yamauchi P, et al. Efficacy and Safety of Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam in Patients With Psoriasis Vulgaris-a Randomized Phase III Study (PSO-FAST). *J Drugs Dermatol.* 2015;14(12):1468-1477.

412. Kragballe K, Austad J, Barnes L, et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2006;154(6):1155-1160.
413. Silver S, Tuppal R, Gupta AK, et al. Effect of calcipotriene plus betamethasone dipropionate topical suspension on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and calcium homeostasis in subjects with extensive psoriasis vulgaris: an open, non-controlled, 8- week trial. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(8):882-887.
414. Menter A, Gold LS, Bukhalo M, et al. Calcipotriene plus betamethasone dipropionate topical suspension for the treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris on the body: a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(1):92-98.
415. Augustin M, Mrowietz U, Bonnekoh B, et al. Topical long-term therapy of psoriasis with vitamin D(3) analogues, corticosteroids and their two compound formulations: position paper on evidence and use in daily practice. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(8):667-682.
416. Singh P, Gupta S, Abidi A, Krishna A. Comparative evaluation of topical calcipotriol versus coal tar and salicylic acid ointment in chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(8):868-873.
417. Alora-Palli MB, Perkins AC, Van Cott A, Kimball AB. Efficacy and tolerability of a cosmetically acceptable coal tar solution in the treatment of moderate plaque psoriasis: a controlled comparison with calcipotriene (calcipotriol) cream. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11(4):275-283.
418. Scott LJ, Dunn CJ, Goa KL. Calcipotriol ointment. A review of its use in the management of psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(2):95-120.
419. Feldman SR, Matheson R, Bruce S, et al. Efficacy and safety of calcipotriene 0.005% foam for the treatment of plaque-type psoriasis: results of two multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, phase III clinical trials. *American journal of clinical dermatology.* 2012;13(4):261-271.
420. Mason A, Mason J, Cork M, Hancock H, Dooley G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis: an abridged Cochrane systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):799-807.
421. Choi JW, Choi JW, Kwon IH, Youn JI. High-concentration (20 mug g(-)(1) ) tacalcitol ointment in the treatment of facial psoriasis: an 8-week open-label clinical trial. *Br J Dermatol.* 2010;162(6):1359-1364.
422. Ortonne JP, Noerrelund KL, Papp K, et al. Comparison of two different dose combinations of calcipotriol/hydrocortisone ointment used once daily for the treatment of psoriasis vulgaris on the face and body. *European journal of dermatology : EJD.* 2010;20(5):585-589.
423. Rigopoulos D, Gregoriou S, Katsambas A. Treatment of psoriatic nails with tazarotene cream 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% cream: a double-blind study. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(2):167-168.
424. A V AGE ® (tazarotene) cream, 0.1% [Package Insert]. Allergan. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/021184s009lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021184s009lbl.pdf). Published 2017. Updated 7/21/2017. Accessed 9/19/19, 2019.
425. Sugarman JL, Weiss J, Tanghetti EA, et al. Safety and Efficacy of a Fixed Combination Halobetasol and Tazarotene Lotion in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *J Drugs Dermatol.* 2018;17(8):855-861.
426. Huang YC, Chou CL, Chiang YY. Efficacy of pulsed dye laser plus topical tazarotene versus topical tazarotene alone in psoriatic nail disease: a single-blind, intrapatient left-to-right controlled study. *Lasers Surg Med.* 2013;45(2):102-107.
427. Koo K, Jeon C, Bhutani T. Beyond monotherapy: a systematic review on creative strategies in topical therapy of psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(8):702-708.
428. Koo JY, Lowe NJ, Lew-Kaya DA, et al. Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(5 Pt 1):821-828.
429. Sugarman JL, Gold LS, Lebwohl MG, Pariser DM, Alexander BJ, Pillai R. A Phase 2, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Vehicle Controlled Clinical Study to Assess the

- Safety and Efficacy of a Halobetasol/Tazarotene Fixed Combination in the Treatment of Plaque Psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2017;16(3):197-204.
440. Lebwohl MG, Breneman DL, Goffe BS, et al. Tazarotene 0.1% gel plus corticosteroid cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(4 Pt 1):590- 596.
441. Lebwohl M, Lombardi K, Tan MH. Duration of improvement in psoriasis after treatment with tazarotene 0.1% gel plus clobetasol propionate 0.05% ointment: comparison of maintenance treatments. *Int J Dermatol.* 2001;40(1):64-66.
442. Koo JY, Martin D. Investigator-masked comparison of tazarotene gel q.d. plus mometasone furoate cream q.d. vs. mometasone furoate cream b.i.d. in the treatment of plaque psoriasis. *Int J Dermatol.* 2001;40(3):210-212.
443. Cassano N, Mantegazza R, Battaglini S, Apruzzi D, Loconsole F, Vena GA. Adjuvant role of a new emollient cream in patients with palmar and/or plantar psoriasis: a pilot randomized open-label study. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia.* 2010;145(6):789-792.
444. Seite S, Khemis A, Rougier A, Ortonne JP. Emollient for maintenance therapy after topical corticotherapy in mild psoriasis. *Experimental dermatology.* 2009;18(12):1076- 1078.
445. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol.* 1999;38(1):16-24
446. Akamine KL, Gustafson CJ, Yentzer BA, et al. A double-blind, randomized clinical trial of 20% alpha/poly hydroxy acid cream to reduce scaling of lesions associated with moderate, chronic plaque psoriasis. *Journal of drugs in dermatology : JDD.* 2013;12(8):855-859.
447. Kircik L. Salicylic Acid 6% in an ammonium lactate emollient foam vehicle in the treatment of mild-to-moderate scalp psoriasis. *Journal of drugs in dermatology : JDD.* 2011;10(3):270-273.
448. Kristensen B, Kristensen O. Topical salicylic acid interferes with UVB therapy for psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 1991;71(1):37-40.
449. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(4):643-659.
450. Koo J, Cuffie CA, Tanner DJ, et al. Mometasone furoate 0.1%-salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a multicenter study. *Clinical therapeutics.* 1998;20(2):283-291.
451. Tiplica GS, Salavastru CM. Mometasone furoate 0.1% and salicylic acid 5% vs. mometasone furoate 0.1% as sequential local therapy in psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* 2009;23(8):905-912.
452. McGill A, Frank A, Emmett N, Turnbull DM, Birch-Machin MA, Reynolds NJ. The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. *FASEB J.* 2005;19(8):1012-1014.
453. Jekler J, Swanbeck G. One-minute dithranol therapy in psoriasis: a placebo-controlled paired comparative study. *Acta Derm Venereol.* 1992;72(6):449-450.
454. Grattan C, Hallam F, Whitefield M. A new aqueous dithranol gel for psoriasis: Comparison with placebo and calcipotriol ointment. *Journal of Dermatological Treatment.* 1997;8(1):11-15.
455. Rogalski C, Grunewald S, Schetschork M, et al. Treatment of plaque-type psoriasis with the 308 nm excimer laser in combination with dithranol or calcipotriol. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group.* 2012;28(2):184-190.
456. Grattan C, Hallam F, Whitefield M. A new aqueous dithranol gel for psoriasis: Comparison with placebo and calcipotriol ointment. *Journal of Dermatological Treatment.* 2009;8(1):11-15.
457. Goodfield M, Kownacki S, Berth-Jones J. Double-blind, randomised, multicentre, parallel group study comparing a 1% coal tar preparation (Exorex) with a 5% coal tar preparation (Alphosyl) in chronic plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2004;15(1):14- 22.

458. Slutsky JB, Clark RA, Remedios AA, Klein PA. An evidence-based review of the efficacy of coal tar preparations in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(10):1258-1264.
459. Elmets CA, Lim HW, Stoff B, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(3):775-804.
460. Kanzler MH, Gorsulowsky DC. Efficacy of topical 5% liquor carbonis detergens vs. its emollient base in the treatment of psoriasis. *The British journal of dermatology.* 1993;129(3):310-314.
461. Brouda I, Edison B, Van Cott A, Green BA. Tolerability and cosmetic acceptability of liquor carbonis distillate (coal tar) solution 15% as topical therapy for plaque psoriasis. *Cutis.* 2010;85(4):214-220.
462. Bagel J. LCD plus NB-UVB reduces time to improvement of psoriasis vs. NB-UVB alone. *J Drugs Dermatol.* 2009;8(4):351-357.
463. Abdallah MA, El-Khateeb EA, Abdel-Rahman SH. The influence of psoriatic plaques pretreatment with crude coal tar vs. petrolatum on the efficacy of narrow-band ultraviolet B: a half-vs.-half intra-individual double-blinded comparative study. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine.* 2011;27(5):226-230.
464. Chern E, Yau D, Ho JC, et al. Positive effect of modified Goeckerman regimen on quality of life and psychosocial distress in moderate and severe psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(4):447-451.
465. Miguel R, el-Azhary R. Efficacy, safety and cost of Goeckerman therapy compared with biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol.* 2009;48(6):653-658.
466. Lebwohl MG, Kircik L, Callis Duffin K, et al. A randomized study to evaluate the efficacy and safety of adding topical therapy to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(3):385-392.
467. Thaci D, Ortonne JP, Chimenti S, et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol.* 2010;163(2):402-411.
468. de Jong EM, Mork NJ, Seijger MM, et al. The combination of calcipotriol and methotrexate compared with methotrexate and vehicle in psoriasis: results of a multicentre placebo-controlled randomized trial. *Br J Dermatol.* 2003;148(2):318-325.
469. Vena GA, Galluccio A, Pezza M, Vestita M, Cassano N. Combined treatment with low- dose cyclosporine and calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment for moderate- to- severe plaque psoriasis: a randomized controlled open-label study. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(4):255-260
470. Deng S, May BH, Zhang AL, Lu C, Xue CC. Topical herbal medicine combined with pharmacotherapy for psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res.* 2013;305(3):179-189.
471. Lin YK, See LC, Huang YH, et al. Efficacy and safety of Indigo naturalis extract in oil (Lindioil) in treating nail psoriasis: a randomized, observer-blind, vehicle-controlled trial. *Phytomedicine.* 2014;21(7):1015-1020.
472. Lu CJ, Xiang Y, Xie XL, Xuan ML, He ZH. A randomized controlled single-blind clinical trial on 84 outpatients with psoriasis vulgaris by auricular therapy combined with optimized Yinxieling Formula. *Chin J Integr Med.* 2012;18(3):186-191.
473. Syed TA, Ahmad SA, Holt AH, Ahmad SA, Ahmad SH, Afzal M. Management of psoriasis with Aloe vera extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled, double- blind study. *Trop Med Int Health.* 1996;1(4):505-509.
474. Paulsen E, Korsholm L, Brandrup F. A double-blind, placebo-controlled study of a commercial Aloe vera gel in the treatment of slight to moderate psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19(3):326-331.
475. Najafizadeh P, Hashemian F, Mansouri P, Farshi S, Surmaghi MS, Chalangari R. The evaluation of the clinical effect of topical St Johns wort (*Hypericum perforatum* L.) in plaque type psoriasis vulgaris: a pilot study. *Australas J Dermatol.* 2012;53(2):131-135.

476. Mayser P, Mrowietz U, Arenberger P, et al. Omega-3 fatty acid-based lipid infusion in patients with chronic plaque psoriasis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38(4):539-547.
477. Maruani A, Samimi M, Stembidge N, et al. Non-antistreptococcal interventions for acute guttate psoriasis or an acute guttate flare of chronic psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4:CD011541.
478. Bittner SB, Tucker WF, Cartwright I, Bleehen SS. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of fish oil in psoriasis. *Lancet.* 1988;1(8582):378-380
479. Bjorneboe A, Smith AK, Bjorneboe GE, Thune PO, Drevon CA. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on clinical manifestations of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1988;118(1):77-83.
480. Chalmers RJ, O'Sullivan T, Owen CM, Griffiths CE. A systematic review of treatments for guttate psoriasis. *Br J Dermatol.* 2001;145(6):891-894.
481. Grimminger F, Mayser P, Papavassilis C, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of n-3 fatty acid-based lipid infusion in acute, extended guttate psoriasis. Rapid improvement of clinical manifestations and changes in neutrophil leukotriene profile. *Clin Investig.* 1993;71(8):634-643.
482. Warren, R., Blauvelt, A., Bagel, J., Papp, K., Yamauchi, P., Armstrong, A., Langley, R., Vanvoorden, V., De Cuyper, D., Peterson, L., Cross, N., & Reich, K. (2021). Bimekizumab Efficacy and Safety versus Adalimumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Results from a Multicenter, Randomized, Double-Blinded Active Comparator-Controlled Phase 3 Trial (BE SURE). *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine*, 5(1), s15. <https://doi.org/10.25251/skin.5.supp.15>
483. Reich, K., Papp, K., Blauvelt, A., Langley, R., Armstrong, A., Warren, R., Gordon, K., Merola, J., Madden, C., Wang, M., Vanvoorden, V., & Lebwohl, M. (2020). Efficacy and Safety of Bimekizumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Results from BE VIVID, a 52-Week Phase 3, Randomized, Double-Blinded, Ustekinumab- and Placebo-Controlled Study. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine*, 4(6), s82. <https://doi.org/10.25251/skin.4.supp.82>
484. Blauvelt W, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor blinded clinical trial. *Br J Dermatol.* 2021;184(1):50-59