



Localizador 16063

Consenso argentino sobre transición terapéutica en pacientes con psoriasis moderada a severa

Argentine consensus on therapeutic transitioning in patients with moderate to severe psoriasis

Cristina Echeverría,* Mario Bittar,† Paula Bourren,§ Ezequiel Chouela,|| Ricardo Galimberti,¶ Simón Eduardo Gusis,** José Luis Iribas,‡‡ Nora Kogan,§§ Jorge Laffargue,||| Gabriel Magariños,¶¶ Matías Maskin,*** Nora Poggio,††† Nelida Raimondo,§§§ Silvia Salazar de Talamazzi,|||| Javier Ubogui,¶¶¶ Rosana Veira,**** Maria Elena Ziella††††

Palabras clave:

Psoriasis, transición terapéutica, consenso.

Key words:

Psoriasis, therapeutic transition, consensus.

* Hospital Interzonal General de Agudos «Eva Perón» San Martín, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Secretaria Científica de SOLAPSO (Sociedad Latinoamericana de Psoriasis). Counselor of the International Psoriasis Council (IPC).

† Docente de la Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

§ Médica dermatóloga. Coordinadora del Centro de Psoriasis, Hospital Juan A Fernández, CABA, Argentina.

|| Médico Dermatólogo en Clínica Privada.

¶ Hospital Italiano de Buenos Aires. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Dermatología. Coordinador General del Grupo CILAD (Micología del Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología). Vice-president of International Society of

Recibido:
14/Diciembre/2016.

Aceptado:
09/Mayo/2017.



RESUMEN

Introducción: La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, sistémica y crónica de la piel y articulaciones. La mayoría de los pacientes reciben tratamiento subóptimo, en particular en las formas moderadas a severas. **Objetivos:** El objetivo principal del programa *Progressive Psoriasis Initiative* de Argentina fue adaptar el consenso internacional al escenario nacional. **Material y métodos:** Se emplearon técnicas de consenso formal y se organizaron conferencias de consenso en las que se aplicó la técnica Delphi modificada. **Resultados:** El grupo de expertos adoptó las definiciones consensuadas por la PPI internacional. El comité buscó adaptar las propuestas de las guías internacionales previas a la situación local buscando la mejor evidencia disponible o basándose en su práctica cotidiana para la toma de decisiones. **Conclusiones:** Confiamos en que esta guía pueda llegar a todo el cuerpo médico e implementarse entre los profesionales tratantes, constituyendo un marco formal de referencia en la toma de decisiones en la práctica clínica.

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is an inflammatory, systemic, chronic disease that affects the skin and joints. Most patients receive suboptimal treatment, particularly if their condition is moderate to severe. **Objectives:** The main objective of the program *Progressive Psoriasis Initiative* in Argentina was to adapt the international consensus to the national scenario. **Material and methods:** Modified Delphi techniques were used through consensus meetings. **Results:** The experts adopted the definitions previously defined by PPI international. The panel adapted the previously proposed international guidelines to the national reality using the evidence available or according to their daily practice to make decisions. **Conclusions:** We trust that this guideline can be available to all physicians and get implemented by all treating professionals in order to become a reference in clinical practice decision making.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, sistémica y crónica de la piel y articulaciones que afecta entre 2 y 3% de la población caucásica. Pese a la existencia de varias guías terapéuticas la mayoría de los pacientes reciben tratamiento subóptimo, en particular en las formas moderadas a severas. Esto se debe en parte a la reticencia de los dermatólogos a utilizar tratamientos sistémicos y al desconocimiento sobre el manejo de nuevas opciones terapéuticas.^{1,2} Hay además resistencia en muchos pacientes, falta de adherencia, de información, de consulta y problemas psicoemocionales que

muchas veces dificultan el inicio y la continuidad de un tratamiento adecuado.

No existe una definición universalmente aceptada de los objetivos terapéuticos a alcanzar. En años recientes el énfasis se ha volcado en la medición objetiva de la calidad de vida relacionada con la salud. Un estudio realizado en Alemania reveló que sólo 45.5% de pacientes con enfermedad moderada a severa con valores elevados del índice de área y severidad de la psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index*, (PASI)) recibía terapias sistémicas, indicando falta de reconocimiento y tratamiento adecuado.³

Varios consensos internacionales han trabajado en la definición de las metas de tratamiento.^{1,4-8} El consenso europeo publicado en 2011

Dermatology. Representante de América Latina del Comité Internacional de la *European Academy of Dermatology and Venereology* (EADV).

** Médico Reumatólogo UBA, doctor en Medicina UBA.

† Jefe Servicio de Dermatología en Hospital Dr. José M Cullen, Santa Fe. Profesor adjunto en la Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Adventista del Plata, LSM, Entre Ríos. Docente en la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe. Ex Presidente de la

Asociación Argentina de Dermatología. Miembro titular de la Sociedad Argentina de Dermatología. Miembro de American Academy of Dermatology.

§ Médica Dermatóloga UBA, a cargo consultorio de Psoriasis, Hospital General de Agudos J M Ramos Mejía, Buenos Aires.

|| Médico de Planta del Hospital General de Niños Prof. Dr. Pedro de Elizalde, CABA, Argentina.

¶ Médico Dermatólogo y Dermatopatólogo, a Cargo del Área de Investigación, Psoriasis Medicina

Interdisciplinaria, Buenos Aires. Profesor Asociado de Dermatología, USAL Universidad del Salvador, Buenos Aires. Coordinador

del Curso Superior de Dermatología del Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires. Dermatopatólogo del Hospital Británico de Buenos Aires.

*** Servicio de Dermatología, CEMIC, Buenos Aires.

†† Jefa de Sección Fotomedicina, Unidad de Dermatología Hospital Cosme Argerich. A cargo del consultorio especializado en Psoriasis. Miembro de la SAD. Miembro Asesor AEPSO. Miembro Fundador SOLAPSO. Directora del Curso Intensivo de Capacitación en Psoriasis y Artritis Psoriásica SOLAPSO.

§§ Jefe del Servicio de Dermatología Hospital Aeronáutico Central. Docente adscripto de Dermatología Facultad de Medicina Universidad de Buenos Aires,

recomendó el uso de herramientas de medición como la relación entre la superficie afectada y la corporal total (*Body Surface Area*, (BSA)), el ya mencionado índice PASI y una escala de calidad de vida dermatológica (*Dermatology Life Quality Index*, (DLQI)) para ayudar en la toma de decisiones, aunque no es aplicable a todas las formas de psoriasis (ej: psoriasis pustulosa, psoriasis eritrodérmica). Este consenso clasificó la severidad en leve ($BSA \leq 10$ y $PASI \leq 10$ y $DLQI \leq 10$), candidata a tratamiento tópico y moderada a severa ($BSA > 10$ y $PASI > 10$ y $DLQI > 10$) candidata a tratamiento sistémico o fototerapia.¹

Las recomendaciones emitidas por estos grupos de trabajo no necesariamente están adaptadas a las necesidades y características de los pacientes en Argentina. Para emitir recomendaciones sobre la transición entre opciones terapéuticas se requiere conocimiento de las características de la población y de la disponibilidad local de tratamientos.

El PPI (*Progressive Psoriasis Initiative*) es parte de un programa internacional de transición terapéutica que se inició en 2011 y 2012 en Europa y Canadá. El programa incluyó dermatólogos de 33 países y generó un documento de consenso sobre la optimización adecuada del tratamiento y la transición en el manejo de la psoriasis en placa moderada a severa.⁹

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo principal del programa fue adaptar el consenso internacional al escenario nacional tomando en cuenta las diferencias regionales que pueden aparecer a nivel país.

Argentina llevó a cabo su propia PPI con los objetivos de (i) promover la implementación de metas de tratamiento definidas para asegurar un tratamiento más efectivo para la psoriasis; (ii) asegurar una adecuada transición terapéutica progresando a terapia sistémica acorde a las metas establecidas; (iii) comunicar la importancia de las metas de tratamiento en psoriasis y el impacto potencial en el cuidado del paciente y (iv) proveer una guía a través de un Consenso Nacional sobre Metas de Tratamiento y su Transición en pacientes con psoriasis moderada a severa.

Se emplearon técnicas de consenso formal que permiten asegurar la toma correcta de decisiones y equilibrar el peso de las opiniones individuales. Se organizaron dos conferencias de consenso y se aplicó la técnica Delphi modificada.¹⁰ Esta última permite estructurar la comunicación dentro de un grupo y tratar un problema complejo, alcanzando rápidamente el consenso.

El presente trabajo muestra la metodología y las recomendaciones de la PPI de Argentina.

La Comisión Directiva Argentina (*Steering Committee*) se conformó con miembros prominentes de las sociedades científicas implicadas en la psoriasis. La comisión directiva realizó una selección de la literatura, preparó los materiales para los expertos y los que iban a utilizarse en las reuniones de consenso. Por otra parte fue la encargada de revisar y consolidar las respuestas de los expertos obtenidas mediante el método Delphi modificado para que fueran consistentes en la discusión de la reunión de consenso.

Se seleccionaron 14 especialistas en dermatología y uno en reumatología para formar el comité de expertos, quienes fueron elegidos por su experiencia y antecedentes en la atención de pacientes con psoriasis moderada a severa. Se buscó contar con cobertura geográfica representativa.

Las referencias bibliográficas utilizadas en el PPI Argentina fueron las mismas que se usaron en el programa internacional. El proceso metodológico siguió el publicado previamente.⁹

La comisión directiva desarrolló y respondió 16 preguntas ajustadas a la realidad argentina, basándose en la revisión de la literatura y en el cuestionario aplicado previamente por el programa internacional de transición terapéutica.

Esta comisión confeccionó sus respuestas con base en la literatura y usó la clasificación de niveles de evidencia del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford, según lo definido anteriormente por el PPI internacional.⁹ Las discusiones finales para obtener la opinión de los expertos se llevaron a cabo mediante el método Delphi modificado en dos reuniones de consenso presenciales celebradas en Buenos Aires el 13 de octubre y el 24 de noviembre de 2012.

El objetivo de las reuniones de consenso fue obtener la opinión de los expertos participan-

Argentina. Profesora titular de Dermatología Universidad Maimonides Buenos Aires, Argentina. Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Psoriasis (SOLAPSO).
 ■■■ Jefe del Servicio de Dermatología Hospital Ángel C. Padilla, San Miguel de Tucumán. Miembro titular de la Sociedad Argentina de Dermatología. Miembro titular de la Sociedad Latinoamericana de Psoriasis. Miembro titular de GRAPPA.
 ■■■ Médico dermatólogo. Director médico de Psoriasis Medicina Interdisciplinaria.
 ■■■■ Dermatóloga, médica de planta del Hospital Ramos Mejía, CABA.
 ■■■ Médica Dermatóloga UBA. Miembro titular de la Asociación Argentina de Dermatología. Miembro titular de la Sociedad Argentina de Dermatología.

tes de forma individual y anónima y evaluar y promover el juicio del grupo brindando la oportunidad de revisar y discutir puntos individuales. Se buscó el consenso empleando un procedimiento de votación confidencial para cada pregunta individual.

Se utilizaron respuestas predeterminadas con un valor de escala de 1 a 9 (1 = nada de acuerdo a 9 = muy de acuerdo) y se agruparon los resultados según tres rangos: 1-3, 4-6 y 7-9. Se consideró que se había alcanzado el consenso si $\geq 75\%$ de los participantes valoraban en el rango de 7-9 para cada pregunta. Si $< 75\%$ de los participantes calificaban dentro de este rango, la respuesta se discutía y se sugería una modificación, luego se realizaba una segunda ronda de votación con consenso basado en los mismos criterios.

RESULTADOS

De los 15 expertos involucrados, 10 participaron en la primera reunión de consenso y 13 en la segunda. El grupo de expertos adoptó las definiciones consensuadas por la PPI internacional entre 2009 y 2011.¹

Definición de severidad de la psoriasis en placa: la severidad de la psoriasis se define en dos categorías: leve y moderada a severa.

Definición de psoriasis en placa leve: BSA < 10 y PASI < 10 y DLQI < 10 de acuerdo con las guías existentes se recomienda tratar la enfermedad leve con agentes tópicos. Si el BSA < 10 y el PASI < 10 indican enfermedad leve, pero un DLQI > 10 indica impacto significativo en la calidad de vida, se considera psoriasis de moderada a severa y puede iniciarse el tratamiento sistémico cuando la enfermedad del paciente no pueda controlarse con tratamiento tópico.

Definición de fase de inducción: la fase de inducción generalmente se define como el periodo de tratamiento hasta la semana 16; sin embargo, dependiendo del tipo de droga y del régimen de dosis utilizado la fase de inducción puede extenderse hasta la semana 24 según la decisión del dermatólogo tratante.

Definición de fase de mantenimiento: la fase de mantenimiento se define para todas las drogas como el periodo de tratamiento después

de la fase de inducción. El éxito terapéutico deberá evaluarse en intervalos de acuerdo con las recomendaciones de las guías existentes.

Objetivos terapéuticos

Definición de éxito terapéutico después de la fase de inducción: si al final de la fase de inducción se logra una reducción del PASI $\geq 75\%$ (Δ PASI $\geq 75\%$) en comparación con la severidad de la enfermedad al momento del inicio del tratamiento, se recomienda continuar el mismo régimen terapéutico.

Definición de falla terapéutica después de la fase de inducción: si al final de la fase de inducción no se logra una reducción del PASI de $\geq 50\%$ (Δ PASI $\geq 50\%$) en comparación con la severidad de la enfermedad al momento del inicio del tratamiento, se sugiere modificar el régimen terapéutico.

Definición de respuesta intermedia al tratamiento después de la fase de inducción: si al final de la fase de inducción se logra una mejora del PASI de $\geq 50\%$ pero $< 75\%$ (Δ PASI $\geq 50\% < 75\%$) en comparación con la severidad de la enfermedad al momento del inicio del tratamiento, pero no se obtiene DLQI ≤ 5 , se aconseja modificar el régimen terapéutico. Si al final de la fase de inducción se logra una mejora del PASI de $\geq 50\%$ pero $< 75\%$ (Δ PASI $\geq 50\% < 75\%$) en comparación con la severidad de la enfermedad al momento del inicio del tratamiento y se obtiene DLQI ≤ 5 , se recomienda mantener el mismo régimen terapéutico.

Definición de éxito terapéutico durante la fase de mantenimiento: si durante la fase de mantenimiento se logra una reducción del PASI de $\geq 75\%$ (Δ PASI $\geq 75\%$) en comparación con la severidad de la enfermedad al momento del inicio del tratamiento, se sugiere continuar el mismo régimen terapéutico.

Definición de falla terapéutica durante el tratamiento de mantenimiento: si durante la terapia de mantenimiento no se logra una mejora del PASI de $\geq 50\%$ (Δ PASI $\geq 50\%$) en comparación con la severidad de la enfermedad al momento del inicio del tratamiento, se aconseja modificar el régimen terapéutico.

Definición de respuesta intermedia al tratamiento durante la fase de mantenimiento:

si durante la terapia de mantenimiento se logra una mejora del PASI de $\geq 50\%$ pero $< 75\%$ ($\Delta\text{PASI} \geq 50\% < 75\%$) en comparación con la severidad de la enfermedad al momento del inicio del tratamiento, pero no se obtiene $\text{DLQI} \leq 5$, se recomienda modificar el régimen terapéutico. Si durante la terapia de mantenimiento se alcanza una mejora del PASI de $\geq 50\%$ pero $< 75\%$ ($\Delta\text{PASI} \geq 50\% < 75\%$) en comparación con la severidad de la enfermedad al momento del inicio del tratamiento y se obtiene $\text{DLQI} \leq 5$, se sugiere mantener el mismo régimen terapéutico.

Transición terapéutica

Se presentan las recomendaciones y el grado de consenso obtenido en la votación expresado como porcentaje de respuestas favorables.

Según la definición de la *National Psoriasis Foundation*, «los tratamientos sistémicos son aquellos que se administran en forma oral o inyectable. Los tratamientos sistémicos tratan al cuerpo desde el interior, a diferencia de los tratamientos tópicos o la fototerapia que tratan al cuerpo desde el exterior».¹¹ De acuerdo con lo anterior y pese a que la fototerapia es un tratamiento válido para la psoriasis moderada a severa, no ha sido evaluada en este consenso. Se han excluido también los ésteres del ácido fumárico por no hallarse disponibles para su uso en Argentina.

Manejo de las terapias sistémicas convencionales

1. Metotrexate (MTX)

En los ensayos clínicos con MTX oral (dosis de inicio de 5-7.5 mg semanales) se obtuvo respuesta clínica significativa (reducción de 50% del PASI promedio) después de 7-13 semanas.¹²⁻¹⁷ Se observó una reducción del PASI promedio de 75% dentro de las 14 semanas (Nivel de evidencia 2). Dosis de inicio más altas (15-22.5 mg semanales) llevan a una respuesta más rápida (reducción de 50% del PASI promedio después de 3-4 semanas).^{18,19} Se detectó una reducción del PASI promedio de 75% dentro de las siete semanas.¹⁸ (Nivel de evidencia 2). La respuesta clínica al MTX oral en una población de pacientes puede alcanzar el máximo dentro de 12-20 semanas.^{12,14,15,18-20} (Nivel de evidencia 2) (Consenso ≥ 7 : 95.24%).

El MTX puede administrarse mientras continúe siendo efectivo y bien tolerado. En la mayoría de los casos el riesgo de toxicidad por MTX es bajo; no obstante, debe tenerse en cuenta el impacto de factores de riesgo adicionales como enfermedad de base hepática (incluyendo HBV o HCV), ingesta de alcohol, obesidad, DBT II y el uso de

medicaciones concomitantes.²¹⁻²³ El riesgo de toxicidad hepática puede incrementarse con dosis acumulativas de MTX. No hay evidencia clara a favor o en contra del incremento del riesgo de tumores malignos²⁴ o infecciones serias con el tratamiento con MTX en pacientes con psoriasis. (Cuatro propuestas de cambio rechazadas. Consenso ≥ 7 :97.14%).

Se requiere monitoreo de acuerdo con las guías existentes. Las guías actuales proveen recomendaciones de monitoreo antes de iniciar el tratamiento, al comienzo del mismo y en la etapa de mantenimiento con MTX.^{8,25} Para pacientes vírgenes a MTX es particularmente importante evaluar signos tempranos de toxicidad antes de suministrar la segunda dosis de MTX. Se recomienda Rx de tórax antes de iniciar el tratamiento. La detección de TBC debe basarse en el riesgo individual o geográfico local. En la Argentina debe realizarse a través de la reacción de Mantoux-PPD. Adicionalmente a las recomendaciones de las guías, el monitoreo de la toxicidad hepática puede incluir la medición de PIIINP (Péptido Amino Terminal del Procolágeno III) cada 3-6 meses en el mismo laboratorio y la evaluación del hígado por elastografía, si estos métodos están disponibles. La biopsia hepática no está indicada de rutina, pero puede considerarse en circunstancias clínicas específicas después de discutirla con el hepatólogo. (Dos propuestas de cambio rechazadas. Consenso ≥ 7 :100%).

El tratamiento con MTX puede iniciarse con dosis entre 5-15 mg semanales con monitoreo temprano (anterior a la segunda dosis). Si se selecciona una dosis baja de inicio es posible escalar rápidamente a 15 mg semanales en la semana tres. Si a la semana ocho la respuesta es insuficiente (no alcanzó PASI 50), la dosis puede incrementarse hasta 20-25 mg semanales. Para pacientes que no responden a 25 mg de MTX oral al cabo de 16-24 semanas, no hay evidencia convincente de que un incremento pueda mejorar la respuesta.^{15,20,26} Podría alcanzarse más eficacia y tolerancia con la administración subcutánea/intramuscular, aunque no hay evidencia que avale esta presunción. (Cuatro propuestas de cambio dos rechazadas, dos aceptadas. Consenso ≥ 7 100%).

2. Acitretina

En los ensayos clínicos con acitretina en dosis de 50-75 mg día se obtuvo respuesta clínica significativa (reducción de 75% del PASI promedio) después de 12 semanas. Sólo 2-10% de los pacientes lograron aclaramiento completo. Según estos ensayos clínicos, dosis más altas son más efectivas que las más bajas, las dosis de 10-25 mg/día no demostraron ser significativamente mejores que el placebo (Nivel de evidencia 2). Estudios abiertos de seguimiento a

largo plazo con diversas dosis de la droga sugieren mayor eficacia con el tiempo con reducción del área e incremento del porcentaje de pacientes que alcanzan aclaramiento entre 20 y 52 semanas (Nivel de evidencia 4).

En la mayoría de los pacientes que reciben acitretina se presentan efectos adversos que usualmente desaparecen cuando se reduce la dosis o se suspende el medicamento. Debe tenerse presente el impacto de factores de riesgo adicionales como enfermedad de base hepática (incluyendo HBV o HCV) o renal, ingesta de alcohol, obesidad, DBT II y el uso de medicaciones concomitantes.

El efecto adverso más frecuente es la xerosis mucocutánea, otros efectos adversos descriptos son las hiperlipidemias y raramente alteraciones esqueléticas. Al inicio puede llegar a haber un empeoramiento de la psoriasis. La acitretina es teratogénica independientemente de la duración del tratamiento o de la dosis utilizada. Las mujeres con potencial fértil deben continuar con anticoncepción durante dos años.

Se requiere monitoreo de acuerdo con las guías existentes, las guías actuales proveen recomendaciones de monitoreo antes de iniciar el tratamiento, al comienzo del mismo y en la etapa de mantenimiento con acitretina. (Consenso \geq 7:100%).

3. Ciclosporina (CSA)

En los ensayos clínicos con CSA a dosis iniciales de 2.5-3 mg/kg/día se obtuvo respuesta clínica significativa (reducción de 50% del PASI promedio) después de 4-6 semanas (Nivel de evidencia 2).^{19,27-31} Dosis de inicio más altas (5 mg/kg/día) llevan a una respuesta más rápida (reducción de 50% del PASI promedio) después de 3-4 semanas³²⁻³⁴ (Nivel de evidencia 2), aunque esto puede estar asociado a mayor toxicidad que si se inicia con menores dosis. Se espera que la respuesta clínica a la CSA en la población de pacientes que reciben 2.5-5 mg/kg/día alcance su máximo punto dentro de 5-12 semanas (Nivel de evidencia 2).³⁵⁻³⁷ Se obtiene la máxima concentración de la droga si la toma de la ciclosporina se realiza antes de las comidas (Tres propuestas de cambio, dos rechazadas y una incorporada. Consenso \geq 7:100%).

El tratamiento con CSA se aplica generalmente de manera intermitente para inducir la respuesta clínica con uno o más ciclos durante 3 a 6 meses. Cuando sea necesario la CSA puede administrarse a los pacientes que responden al tratamiento continuamente hasta dos años. En casos excepcionales cuando no hay otras opciones terapéuticas disponibles el tratamiento puede extenderse por más de dos años con monitoreo adecuado. Cambios en el perfil de riesgo/beneficio de la CSA pueden ocurrir desde etapas

tempranas del tratamiento, lo que debe tenerse en mente cuando se analizan las opciones terapéuticas.^{38,39} El uso de CSA a largo plazo deberá considerarse con precaución dado su riesgo significativo de toxicidad renal, el desarrollo de hipertensión y el riesgo incrementado de cáncer de piel,⁴⁰ especialmente en pacientes con fototerapia previa (> 200 sesiones PUVA). El uso de CSA a largo plazo deberá seguirse con particular precaución en pacientes con cáncer actual o previo o que estén inmunosuprimidos. El monitoreo periódico deberá efectuarse según las guías vigentes, incluyendo exámenes de detección de cáncer de piel (Cinco propuestas de cambio rechazadas, en un caso se requieren dos votaciones por empate en el primero. Consenso \geq 7:93.88%).

Suspensión de la terapia sistémica convencional usada como monoterapia.

Es indispensable una terapia continua para controlar la enfermedad a largo plazo, por lo tanto no se recomienda suspender la terapia, aunque si se acuerda con el paciente y después de obtener una respuesta clínica de aclaramiento o casi aclaramiento con buena calidad de vida por un periodo prolongado de al menos un año, puede contemplarse la suspensión de la terapia convencional con un seguimiento cuidadoso. Se sugiere no suspender el MTX ni la CSA de manera abrupta sino a dosis decrecientes.

Es posible considerar la suspensión de la terapia en pacientes con psoriasis bien controlada basándose en: preferencias del paciente; presencia de factores de riesgo individuales con impacto en el perfil de riesgo/beneficio a largo plazo; curso previo de la enfermedad, incluyendo historia de rebotes/rebrotos; presencia de comorbilidades; presencia de artritis psoriásica (APs); fenotipo de la enfermedad, severidad e impacto en la calidad de vida; disponibilidad de alternativas terapéuticas en caso de recurrencia de la enfermedad y tipo de tratamiento.

Podría haber recurrencia de la enfermedad dentro de los seis meses de la suspensión de la terapia.

Existe muy poca evidencia respecto a subgrupos de pacientes en los cuales la terapia puede ser interrumpida. (Tres propuestas de cambio, dos aprobadas, una rechazada. Consenso \geq 7:96.43%).

Reintroducción de la terapia sistémica convencional usada como monoterapia.

No hay criterios estandarizados para la reintroducción del tratamiento. Es importante consensuar la decisión con el paciente. Debe tenerse en cuenta que después de haber experimentado el control de la enfermedad por cierto tiempo, los pacientes pueden ser menos tolerantes a la recurrencia de la enfermedad.⁴¹

La recurrencia de la enfermedad en forma limitada puede ser controlada con terapia tópica o fototerapia. Como guía práctica debe considerarse reintroducir la terapia sistémica si hay un PGA ≥ 2 y/o un PASI ≥ 5 y/o DLQI ≥ 5 o si hay una recurrencia rápida de la enfermedad (Dos propuestas de cambio rechazadas. Consenso $\geq 7:100\%$).

Transición de la terapia sistémica convencional a los agentes biológicos (infiximab, etanercept, adalimumab y ustekinumab). Las recomendaciones para la transición de las terapias dependerán de los motivos de la transición. Cuando se cambia por razones de seguridad, podría necesitarse un periodo libre de tratamiento hasta que los parámetros de seguridad se hayan normalizado o estabilizado. Cuando se cambia por razones de falta de eficacia, puede realizarse la transición directamente o considerarse la superposición de ambos tratamientos. Cuando se cambia a biológicos deberán usarse las dosis de inducción aprobadas (Consenso $\geq 7:100\%$).

1) MTX a agente biológico

La transición terapéutica de MTX a un antagonista TNF puede ser realizada sin un periodo de lavado.^{20,42} (Nivel de evidencia 2) La transición terapéutica de MTX a ustekinumab puede ser realizada sin un periodo de lavado. (Nivel de evidencia 5) MTX puede ser superpuesto o usado en conjunto con antagonistas TNF⁴³⁻⁴⁸ (Nivel de evidencia 2) o ustekinumab (Nivel de evidencia 4) (Dos propuestas de cambio rechazadas. Consenso $\geq 7:95.24\%$).

2) Acitretina a agente biológico

La transición terapéutica de acitretina a un antagonista TNF puede ser realizada sin un periodo de lavado o pueden ser superpuestas (Nivel de evidencia 3).^{49,50} La transición terapéutica de acitretina a ustekinumab puede realizarse sin un periodo de lavado o pueden ser superpuestas (Nivel de evidencia 5). Las mujeres con potencial fértil deben continuar con anticoncepción durante dos años como se recomienda para el uso de la acitretina (Una propuesta de cambio rechazada. Consenso $\geq 7:100\%$).

3) CSA a agente biológico

La transición terapéutica de CSA a un antagonista TNF puede ser realizada sin un periodo de lavado (Nivel de evidencia 4 para antagonistas TNF). La transición terapéutica de CSA a ustekinumab puede ser realizada sin un periodo de lavado (Nivel de evidencia 5).^{51,52} Para reducir el riesgo de rebote en respondedores parciales a CSA puede considerarse un corto periodo de superposición (por ejemplo 2-8 semanas) de CSA con los antagonistas del

TNF o ustekinumab. El periodo de superposición debería ser minimizado y la dosis de CSA disminuida tan pronto como fuera posible. (Nivel de evidencia 5) (Una propuesta de cambio rechazada. Consenso $\geq 7:95.24\%$).

Combinación de la terapia biológica con la terapia sistémica convencional. No existe ninguna indicación aprobada de la combinación de una terapia biológica con una terapia sistémica convencional en psoriasis. Es posible agregar una terapia sistémica convencional a una monoterapia biológica con la intención de mejorar su eficacia, optimizar el perfil de riesgo/beneficio, reducir el riesgo de inmunogenicidad (con MTX) y mejorar el manejo de la enfermedad a largo plazo. Para los antagonistas TNF la combinación con MTX (5-15 mg por semana) es segura (Nivel de evidencia 4) e incrementa la eficacia a largo plazo del régimen terapéutico (Nivel de evidencia 3).^{43,44,46} Puede usarse la combinación terapéutica de MTX con ustekinumab, pero hay pocos datos sobre su seguridad y eficacia (Nivel de evidencia 5). Debido a la falta de evidencia y la potencial toxicidad sinérgica, por ejemplo el incremento del riesgo de cáncer de piel, la combinación de antagonistas TNF o ustekinumab con CSA debe utilizarse con sumo cuidado (Nivel de evidencia 5). La eficacia de la combinación de etanercept 25 mg/sem con acitretina es similar a la de la monoterapia con etanercept a dosis de 25 mg 2 veces por semana (Nivel de evidencia 2).⁵⁰ La eficacia de la combinación de etanercept 25 mg/sem con acitretina podría mostrar ciertas ventajas con respecto a la administración de acitretina como monodroga. La combinación de acitretina con bajas dosis de etanercept 25 mg/semana presenta un perfil de seguridad comparable con la monoterapia, aunque los datos de seguridad obtenidos son a corto plazo (Nivel de evidencia 3). Se puede considerar la combinación de acitretina con adalimumab (Nivel de evidencia 5). No hay actualmente datos disponibles sobre la combinación de acitretina con infiximab o ustekinumab, pero podría esperarse una respuesta clínica sinérgica (Nivel de evidencia 5) (Cinco propuestas de cambio rechazadas. Consenso $\geq 7:100\%$).

Monitoreo de seguridad para pacientes que reciben terapéutica combinada con un agente sistémico convencional y una terapia biológica. No se ha determinado el monitoreo de seguridad óptimo para la terapia combinada (Nivel de evidencia 5). Deberán evaluarse todos los parámetros sugeridos para el monitoreo de cada droga como monoterapia (Nivel de evidencia 5). Como guía práctica, el intervalo del monitoreo debería ser definido

con base en la droga con el criterio de monitoreo más estricto. (Nivel de evidencia 5). Si se sospecha toxicidad sinérgica, se pueden reducir los intervalos de monitoreo y se pueden agregar parámetros adicionales. (Una propuesta de cambio rechazada. Consenso \geq 7: 96.43%).

Manejo del paciente con respuesta insuficiente al tratamiento combinado con un agente sistémico convencional y un agente biológico. Ninguna combinación de biológicos con terapias sistémicas convencionales ha sido aprobada para el tratamiento de la psoriasis. No hay ensayos clínicos que den respuesta a estas preguntas. Una terapia sistémica convencional puede adicionarse a una monoterapia biológica con la intención de mejorar su eficacia, optimizar el perfil de riesgo/beneficio, reducir el riesgo de inmunogenicidad (con MTX) y mejorar el manejo de la enfermedad a largo plazo. La terapia sistémica convencional podría ser agregada empezando por la posología más baja recomendada, por ejemplo 5-10 mg/semana para MTX. El uso combinado de Ciclosporina con un biológico debe evaluarse teniendo en cuenta factores de seguridad. Si todavía no se obtuviera una respuesta adecuada se podría: a) aumentar la dosis de la droga sistémica tradicional; b) aumentar la dosis o disminuir el intervalo interdosis del agente biológico; c) considerar la rotación a otro biológico. (Cinco propuestas de cambio rechazadas. Consenso \geq 7:100%).

Manejo del paciente con respuesta adecuada a un agente biológico. Durante el mantenimiento exitoso de los biológicos como monoterapia podría contemplarse una reducción en la posología para limitar la exposición a la droga y/o para reducir costos. Sin embargo, los datos de seguridad y eficacia a largo plazo sólo fueron generados para la posología aprobada y existe el riesgo teórico de disminuir la eficacia al usar posologías reducidas. Por otra parte existe evidencia que sugiere que dosificaciones menores de agentes biológicos pueden incrementar el riesgo de formación de anticuerpos contra la droga.

En pacientes con terapia combinada, por ejemplo MTX + antagonista TNF, podría considerarse la reducción de la posología del agente biológico por debajo del rango recomendado (Nivel de evidencia 5).

En la práctica clínica los intervalos interdosis se incrementaron con adalimumab y etanercept para mantener la respuesta clínica (Nivel de evidencia 5 con adalimumab, Nivel de evidencia 2 con etanercept).⁵³⁻⁵⁷ Con la monoterapia con infliximab los intervalos interdosis no deberán aumentarse por sobre los intervalos generalmente recomendados (Nivel de evidencia 2). La dosis de infliximab

puede reducirse de 5 mg/kg peso corporal a un mínimo de 3 mg/kg de peso corporal particularmente si se combina con MTX (Nivel de evidencia 5). Con ustekinumab el incremento en los intervalos de inyección más de 12 semanas no parece tener sentido, pero teóricamente la dosis para un paciente respondedor puede reducirse de 90 mg a 45 mg (Nivel de evidencia 5) (Tres propuestas de cambio rechazadas. Consenso \geq 7:98.14%).

Por lo regular no se aconseja suspender la terapia biológica en pacientes con psoriasis moderada a severa. Es difícil que durante el periodo de interrupción terapéutica no existan riesgos de brotes o de impacto en la eficacia cuando se reinicia el tratamiento. La terapia biológica deberá por lo general administrarse usando un régimen terapéutico continuo.^{53,58-65} No obstante, si fue acordado con el paciente después de haberse alcanzado una respuesta clínica de aclaramiento o casi aclaramiento con buena calidad de vida por un prolongado periodo, por ejemplo un mínimo de un año, es probable considerar la suspensión de la terapia biológica con un seguimiento cuidadoso.

Son escasas las evidencias que sugieran que en subgrupos de pacientes la terapia puede interrumpirse o suspenderse, aunque hay subgrupos (circunstancias especiales) en los cuales podrían tomarse en cuenta estas posibilidades: preferencias del paciente; pacientes con historia de intervalos libres de enfermedad o psoriasis en placas previas estables; ausencia de comorbilidad significativa; ausencia de APs; bajo impacto de la enfermedad en la calidad de vida; no empeoramiento de la enfermedad después de reducciones previas de las dosis o suspensión del tratamiento.

Sin embargo, puesto que las terapias biológicas son típicamente consideradas en pacientes con enfermedad severa y se utilizan después de la falla de las terapias sistémicas convencionales, los pacientes con biológicos son menos propensos a cumplir estos criterios. Más aún, menos opciones terapéuticas están disponibles para estos pacientes durante la re-introducción de la terapia. Otra consideración es que el riesgo de formación de anticuerpos contra las terapias biológicas aumenta con la terapia intermitente. Esto es particularmente importante para el uso de infliximab como monoterapia, en la cual se ha observado un mayor riesgo de reacciones a la infusión con su uso en forma intermitente (Una propuesta de cambio rechazada. Consenso \geq 7:100%).

Interrupción terapéutica y reiniciación de la terapia biológica. El uso de la terapia biológica en forma continua generalmente resulta en una mayor eficacia a lo largo del tiempo comparada con la terapia intermitente. En ensayos

clínicos con pacientes primariamente respondedores, hasta un 20% de ellos no lograron llegar a una respuesta PASI 75 después de la primera re-introducción del mismo biológico como monoterapia. La disminución en la eficacia puede ser mayor con el uso intermitente de la droga. En pacientes que reciben terapia biológica, hay una probabilidad elevada de recurrencia de la enfermedad dentro de los meses siguientes a la cesación del tratamiento, aunque algunos pacientes pueden mantener el control de la enfermedad durante periodos prolongados de tiempo. Cuando la terapia ha sido suspendida y luego reiniciada, debería usarse un esquema de dosis de inducción para la re-introducción del agente biológico con la posible excepción del infliximab debido al incremento del riesgo de reacciones a la infusión. (Tres propuestas de cambio rechazadas. Consenso $\geq 7:100\%$).

Manejo del paciente con respuesta inadecuada a la terapia biológica. No hay una definición establecida de la respuesta clínica inadecuada. El no haber alcanzado el PASI 50 con agentes biológicos se definió en los ensayos clínicos publicados como falta de respuesta primaria. Las estrategias para pacientes no respondedores primarios y secundarios incluyen:

- Infliximab, en el caso de no respondedores secundarios (definidos como aquéllos que perdieron al menos 50% de la respuesta clínica inicial) considerar una reducción del intervalo interdosis de ocho a seis semanas con la dosis de 5 mg/kg (Nivel de Evidencia 4). En casos especiales se puede considerar un aumento de la dosis por encima de 5 mg/kg (Nivel de Evidencia 4).^{66,67}
- Etanercept, un incremento en la posología de 50 mg por semana a 2 \times 50 mg por semana (Nivel de evidencia 4).⁶⁸⁻⁷⁰
- Adalimumab, un incremento en la posología de 40 mg por semana por medio a 40 mg por semana^{71,72} (Nivel de evidencia 3).
- Ustekinumab, en respondedores primarios parciales la dosis puede aumentarse de 45 a 90 mg con intervalos interdosis de 12 semanas. Si la respuesta no es satisfactoria, la dosis será incrementada a 90 mg a intervalos de ocho semanas (Nivel de evidencia 2).⁷³

Alternativamente pueden contemplarse estrategias de combinación con tratamientos sistémicos convencionales (Nivel de Evidencia 5).

Si al final de la fase de inducción la respuesta clínica es inadecuada (respuesta primaria inadecuada) o en el caso de una falta de respuesta secundaria al agente biológico

como monoterapia y si las estrategias mencionadas en el punto anterior fueron consideradas, se recomienda cambiar a otra droga (Dos propuestas de cambio rechazadas. Consenso $\geq 7:100\%$).

Manejo de la transición de una terapia biológica a otra

General

Si debido a la falta de eficacia se decidió el cambio entre agentes biológicos, se recomienda la transición sin periodo de lavado y al momento de la próxima dosis programada del biológico que se va a suspender, usando la dosis de inducción seguida por la dosis de mantenimiento.

Si el cambio es necesario por razones de seguridad, un intervalo libre de tratamiento puede ser necesario hasta que los parámetros de seguridad se hayan normalizado o estabilizado.

Transición de infliximab a otro agente biológico

2. Administrar el primer tratamiento con etanercept después de la transición de tratamiento de infliximab puede ser considerada tan temprano como 2-4 semanas después de la última dosis de infliximab, particularmente en casos de falla de tratamiento.⁷⁴ (Nivel de evidencia 4).
1. Administrar el primer tratamiento con adalimumab después de la transición de tratamiento de infliximab puede ser considerada tan temprano como 2-4 semanas después de la última dosis de infliximab, particularmente en casos de falla de tratamiento. (Nivel de evidencia 5).
3. Administrar el primer tratamiento con ustekinumab después de la transición de tratamiento de infliximab puede ser considerada tan temprano como 2-4 semanas después de la última dosis de infliximab, particularmente en casos de falla de tratamiento. (Nivel de evidencia 4).

Transición de etanercept a otro agente biológico

2. Administrar el primer tratamiento con infliximab después de la transición de tratamiento de etanercept al momento de la siguiente dosis programada de la droga (típicamente 1 semana) (Nivel de evidencia 4).^{75,76}
1. Administrar el primer tratamiento con adalimumab después de la transición de tratamiento de etanercept al momento de la siguiente dosis programada de la droga (típicamente 1 semana) (Nivel de evidencia 3).⁷⁷
3. Administrar el primer tratamiento con ustekinumab después de la transición de tratamiento de etanercept

al momento de la siguiente dosis programada de la droga (típicamente 1 semana) (Nivel de evidencia 2).⁷⁸

Transición de adalimumab a otro agente biológico

2. Administrar el primer tratamiento con infliximab después de la transición de tratamiento de adalimumab al momento de la siguiente dosis programada de la droga (típicamente 2 semanas) (Nivel de evidencia 5).
1. Administrar el primer tratamiento con etanercept después de la transición de tratamiento de adalimumab al momento de la siguiente dosis programada de la droga (típicamente 2 semanas) (Nivel de evidencia 3).⁷⁹
3. Administrar el primer tratamiento con ustekinumab después de la transición de tratamiento de adalimumab al momento de la siguiente dosis programada de la droga (típicamente 2 semanas) (Nivel de evidencia 4).⁸⁰

Transición de ustekinumab a otro agente biológico

La iniciación del primer tratamiento con infliximab, etanercept o adalimumab, después de la transición de tratamiento de ustekinumab debería ser realizada a las 8-12 semanas, pero podría ser considerada tan temprano como a las 2-4 semanas después de la dosis del biológico inicial en caso de falla terapéutica. (Nivel de evidencia 5).

Posología del segundo biológico en la transición terapéutica

El segundo biológico deberá utilizarse comenzando por la posología de inducción seguida de la dosis de mantenimiento (Consenso $\geq 7:90.65\%$).

DISCUSIÓN

Acorde a la tendencia en varias guías internacionales el presente documento propone utilizar parámetros clínicos medibles para objetivar la respuesta al tratamiento y tomar decisiones terapéuticas.^{1,8,25} Se incluye al paciente en la toma de decisiones con el objetivo de disminuir la falta de adherencia, uno de los factores de falla del tratamiento.

Muchos especialistas en dermatología no están familiarizados con el uso de terapias sistémicas y su incorporación puede traducirse en un beneficio medible para los pacientes con formas severas de psoriasis.² En nuestro país la situación no difiere de la comunicada internacionalmente y por ello el desarrollo de consensos basados en la evidencia puede ser de gran ayuda para modificar esta situación.

Esta guía de transición terapéutica es la primera que se realiza en la Argentina y fue construida utilizando técnicas de consenso formal, lo cual también representó una novedad.⁸¹ El comité buscó adaptar las propuestas de las guías internacionales previas a la situación local, buscando la

mejor evidencia disponible. En caso de no obtenerse otras fuentes de evidencia, el criterio de los expertos basado en la práctica cotidiana puede servir como guía para la toma de decisiones.⁸²

Entre las modificaciones que tuvimos en cuenta en el desarrollo de este documento, se encuentran la no inclusión de los ésteres del ácido fumárico por no estar disponibles en nuestro país y la consideración del uso del MTX a una dosis de hasta 25 mg semanales.

Nos encontramos con las mismas limitaciones que surgieron en el consenso internacional, entre ellas la falta de evidencia de alta calidad en el uso de terapéuticas combinadas y el tiempo de suspensión de terapias en caso de que así se decidiera.

Es claro que en los últimos años ha surgido nueva información, por lo tanto la actualización por consenso de este tipo de guías es esencial. Por ejemplo, en una nueva versión debería incluirse en la discusión el manejo de drogas anti IL 17 como el secukinumab y el ixekizumab que no estaban disponibles en el momento de la elaboración de estas guías como también los datos de seguridad a largo plazo de las drogas surgidas de los periodos de extensión a etiqueta abierta de los ensayos clínicos y de los registros *postmarketing*.

Otro punto que ha sido llevado a discusión últimamente debido a la aparición de drogas altamente eficaces es si el parámetro de respuesta PASI debería llevarse a PASI 90 en vez de 75. Esta modificación podría tener múltiples implicancias, incluso farmacoeconómicas que deberán ser cuidadosamente evaluadas, en particular en países como el nuestro en el que la posibilidad de acceso constituye una de las barreras más importantes en el momento de la decisión terapéutica.

CONCLUSIONES

Confiamos en que esta guía pueda llegar a todo el cuerpo médico e implementarse entre los profesionales tratantes, constituyendo un marco formal de referencia en la toma de decisiones en la práctica clínica. Creemos que lo anterior podría redundar en una disminución de la variabilidad del cuidado clínico y sin duda en un beneficio para el paciente reduciendo la frecuencia de casos subtratados y mejorando su calidad de vida.

Correspondencia:

Cristina Echeverría

Cabello 3636 6 «A», CABA, Argentina

Fax y teléfono: +54 11 4803 7886

Correo electrónico: cmecheverria@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011; 303: 1-10.
- Nast A, Erdmann R, Hofelich V, Reytan N, Orawa H, Sterry W et al. Do guidelines change the way we treat? Studying prescription behaviour among private practitioners before and after the publication of the German Psoriasis Guidelines. *Arch Dermatol Res.* 2009; 301: 553-559.
- Augustin M, Krüger K, Radtke MA, Schwippel I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. *Dermatol.* 2008; 216: 366-372.
- Nast A, Kopp IB, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M et al. Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of *Psoriasis vulgaris*. *JDDG: J Dtsch Dermatol Ges.* 2007; 5: 1-119.
- Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M et al. German evidence-based guidelines for the treatment of *Psoriasis vulgaris* (short version). *Arch Dermatol Res.* 2007; 299: 111-138.
- Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K et al. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012; 10: S1-S95.
- Nast A, Augustin M, Boehncke WH, Klaus J, Mrowietz U, Ockenfels HM et al. S3-leitlinie zur therapie der psoriasis vulgaris-update: „übersicht der therapieoptionen“ und „efalizumab“. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010; 8: 65-66.
- 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.* 2009; 23: 1-70.
- 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; 28: 438-453.
- Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs.* 2000; 32: 1008-1015.
- National Psoriasis Foundation. Secondary. <https://www.psoriasis.org/recursos-en-espanol/tratamientos/sistemicos>.
- Chládek J, Simková M, Vanecková J, Hroch M, Chládkova J, Martínková J et al. The effect of folic acid supplementation on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral methotrexate during the remission-induction period of treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:347-355.
- Flytström I, Stenberg B, Svensson Å, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008; 158: 116-121.
- Hroch M, Chládek J, Simkova M, Vaneckova J, Grim J, Martinkova J et al. A pilot study of pharmacokinetically guided dosing of oral methotrexate in the initial phase of psoriasis treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22: 19-24.
- Reich K, Langley RG, Papp KA, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M et al. A 52-week trial comparing briakinumab with methotrexate in patients with psoriasis. *N Eng J Med.* 2011; 365: 1586-1596.
- Revicki D, Willian MK, Saurat JH, Papp KA, Ortonne JP, Sexton C et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008; 158: 549-557.
- Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008; 158: 558-566.
- Akhyani M, Chams-Davatchi C, Hemami MR, Fateh S. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the treatment of chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24: 1447-1451.
- Heydendael VMR, Spuls PI, Opmeer BC, Reitsma JB, Goldschmidt WF, Bossuyt P et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Eng J Med.* 2003; 349: 658-665.
- Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, 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; 165: 1109-1117.
- Berends MAM, Snoek J, De Jong EM, van de Kerkhof PC, van Oijen MG, van Krieken JH et al. Liver injury in long-term methotrexate treatment in psoriasis is relatively infrequent. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24: 805-811.
- Malatjalian D, Ross J, Williams C, Colwell SJ, Eastwood BJ et al. Methotrexate hepatotoxicity in psoriatics: report of 104 patients from Nova Scotia, with analysis of risks from obesity, diabetes and alcohol consumption during long term follow-up. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 1996; 10: 369-375.
- Montaudié H, Sbidian E, Paul C, Maza A, Gallini A, Aractingi S et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25: 12-18.
- Naldi L. Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin, and biologics: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010; 28: 88-92.
- Nast A, Boehncke W-H, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K et al. S3-leitlinie zur therapie der *Psoriasis vulgaris* update 2011. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011; 9: S1-S104.
- Saurat JH, 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; 165: 399-406.
- Elder CA, Moore M, Chang CT, Jin J, Charnick S, Nedelman J et al. Efficacy and pharmacokinetics of two formulations of cyclosporine a in patients with psoriasis. *J Clin Pharmacol.* 1995; 35: 865-875.
- Grossman RM, Thivolet J, Claudy A, Souteyrand P, Guilhou JJ, Thomas P et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 31: 68-74.
- Koo J, for the OLP302 Study Group. A randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and optimal dose of two formulations of cyclosporin, Neoral and Sandimmun, in patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998; 139: 88-95.

30. Mahrle G, Schulze HJ, Färber L, Weidinger G, Steigleder GK. Low-dose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: improvement of skin, nail, and joint involvement. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 32: 78-88.
31. Yoon HS, Youn JI. A comparison of two cyclosporine dosage regimens for the treatment of severe psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2007; 18: 286-290.
32. Finzi AF, Mozzanica N, Pigatto PD et al. Cyclosporin versus etretinate: Italian multicenter comparative trial in severe plaque-form psoriasis. *Dermatology*. 1993; 187: 8-18.
33. Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, Abeywickrama KH, Dubertret L. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun®) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 1994; 130: 366-375.
34. Reitamo S, Spuls P, Sassolas B, Lahfa M, Claudy A, Griffiths CE et al. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2001; 145: 438-445.
35. Ellis CN, Fradin MS, Messina JM, Brown MD, Siegel MT, Hartley AH et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. *N Eng J Med*. 1991; 324: 277-284.
36. 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; 88: 1242-1247.
37. Shintani Y, Kaneko N, Furuhashi T, Saito C, Morita A et al. Safety and efficacy of a fixed-dose cyclosporin microemulsion (100 mg) for the treatment of psoriasis. *J Dermatol*. 2011; 38: 966-972.
38. Grossman RM, Chevret S, Abi-Rached J, Blanchet F, Dubertret L et al. Long-term safety of cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol*. 1996; 132: 623-629.
39. 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*. 2011; 25: 19-27.
40. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 year cohort study. *J Invest Dermatol*. 2003; 120: 211-216.
41. Kivelevitch DN, Tahhan PV, Bourren P, Kogan NN, Gusic SE, Rodríguez EA et al. Self-medication and adherence to treatment in psoriasis. *Int J Dermatol*. 2012; 51: 416-419.
42. Strober BE, Poulin Y, Kerdel FA, Langley RG, Gu Y, Gupta SR et al. Switching to adalimumab for psoriasis patients with a suboptimal response to etanercept, methotrexate, or phototherapy: efficacy and safety results from an open-label study. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64: 671-681.
43. Driessen RJB, Van De Kerkhof PCM, De Jong EMGJ. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008; 159: 460-463.
44. Zachariae C, Mork NJ, Reunala T, Lorentzen H, Falk E, Karvonen SL et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol*. 2008; 88: 495-501.
45. Gottlieb AB, Strober BE, Kricorian G et al. Adding methotrexate to etanercept versus etanercept monotherapy in adults with moderate to severe plaque psoriasis: efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 66: AB184.
46. Kamili QU, Miner A, Hapa A, Menter A. Infliximab treatment for psoriasis in 120 patients on therapy for a minimum of one year: a review. *J Drugs Dermatol*. 2011; 10: 539-544.
47. Riedl E, Torzicky M, Reider N et al. Infliximab in combination with low-dose methotrexate for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60: AB170.
48. Ryan C, Kirby B, Collins P, Rogers S. Adalimumab treatment for severe recalcitrant chronic plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34: 784-788.
49. Dai W, Moore AY. Combination regimen of acitretin and adalimumab for moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: AB132.
50. 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; 158: 1345-1349.
51. 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; 22:1 38-142.
52. Vena GA, Cassano N, Loconsole F, Guerra AP. Sequential treatment of psoriasis with infliximab followed by cyclosporin. Preliminary results of an open-label prospective study. *G Ital Dermatol Venereol*. 2008; 141: 221-225.
53. Moore A, Gordon KB, Kang S, Gottlieb A, Freundlich B, Xia HA et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56: 598-603.
54. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, Brocq O, Robertson D, Pedersen RD et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *Br Med J (Clinical Research Ed.)*. 2010; 340: c147.
55. Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, 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; 152: 1304-1312.
56. Berends MA, Driessen RJB, Langewouters AM, Boezeman JB, Van De Kerkhof PC, De Jong EM. Etanercept and efalizumab treatment for high-need psoriasis. Effects and side effects in a prospective cohort study in outpatient clinical practice. *J Dermatolog Treat*. 2007; 18: 76-83.
57. Koc E, Tunca M, Akgul EO, Akar A, Kurt Y, Kurumlu Z et al. Effects of etanercept on urine neopterin levels in patients with psoriasis in a controlled, open-label study. *J Dermatol*. 2009; 36: 191-196.
58. Barrera MV, Habicheyn S, Mendiola MV, Herrera CE. Etanercept in the treatment and retreatment of psoriasis in daily clinical practice. *Eur J Dermatol*. 2008; 18: 683-687.
59. Gelfand JM, Kimball AB, Mostow EN, Chiou CF, Patel V, Xia HA et al. Patient-reported outcomes and health-care resource utilization in patients with psoriasis treated with etanercept: continuous versus interrupted treatment. *Value Health*. 2008; 11: 400-407.
60. Griffiths CE et al. Response to retreatment with ustekinumab after withdrawal from therapy in patients with moderate to severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 and ACCEPT phase 3 clinical trials (P55). *Br J Dermatol*. 2011; 165: 43.
61. Leonardi CL et al. The efficacy and safety of etanercept in the retreatment of psoriasis after relapse (P568). *J Am Acad Dermatol*. 2004: 146.
62. Ortonne JP, Taïeb A, Ormerod AD, Robertson D, Foehl J, Pedersen R et al. Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept. *Br J Dermatol*. 2009; 161: 1190-1195.

63. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56: 31 (e1-15).
64. Papp K, Crowley J, Ortonne JP, Leu J, Okun M, Gupta SR et al. Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy. *Br J Dermatol*. 2011; 164: 434-441.
65. Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One*. 2012; 7: e33486.
66. Vena G, Loconsole F, Mastrandrea V, Buquicchio R, Cassano N. Therapeutic hotline: re-induction may be useful to manage psoriasis relapse during long-term maintenance treatment with infliximab: a retrospective analysis. *Dermatol Ther*. 2010; 23: 199-202.
67. Cassano N, Puglisi GA, Malara C, Loconsole F, Galluccio A, Pezza M et al. Re-induction as a possible alternative modality of dose escalation of infliximab: a prospective evaluation in a small series of psoriatic patients. *Int J Immunopath & Pharmacol*. 2007; 20: 647-650.
68. Cassano N, Loconsole F, Miracapillo A, Travaglini M, Diguseppe MD, Congedo M et al. Treatment of psoriasis with different dosage regimens of etanercept: preliminary results from the Talpharanta Plastic Study Group. *Int J Immunopath & Pharmacol*. 2010; 23: 797-802.
69. Driessen RJB, Berends MAM, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Psoriasis treatment with etanercept and efalizumab: clinical strategies influencing treatment outcome. *Br J Dermatol*. 2008; 158: 1098-1106.
70. Perera G, Fonia A, Smith C, Barker JNWN. Etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis: a retrospective case cohort analysis. *Br J Dermatol*. 2009; 161: 26-27.
71. Vena GA, Galluccio A, De Simone C, Mastrandrea V, Buquicchio R, La Greca S et al. A multicenter open-label experience on the response of psoriasis to Adalimumab and effect of dose escalation in non-responders: the Aphrodite project. *Int J Immunopath & Pharmacol*. 2009; 22: 227-233.
72. Bissonnette R, Bolduc C, Poulin Y, Guenther L, Lynde CW, Maari C et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with plaque psoriasis who have shown an unsatisfactory response to etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63: 228-234.
73. 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*. 2008; 371: 1675-1684.
74. Pitarch G, Sánchez-Carazo JL, Mahiques L, Oliver V. Efficacy of etanercept in psoriatic patients previously treated with infliximab. *Dermatology*. 2008; 216: 312-316.
75. Haitz KA, Kalb RE. Infliximab in the treatment of psoriasis in patients previously treated with etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57: 120-125.
76. 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*. 2011; 67: 642-650.
77. Yamauchi PS, Mau N. Adalimumab treats psoriasis in patients previously treated with etanercept: A case series. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61: 158-160.
78. Griffiths EM, Strober BE, van de Kerkhof P, Roseanne FV, Yeilding N, Guzzo C et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Eng J Med*. 2010; 362: 118-128.
79. Vender R. An open-label, prospective cohort pilot study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in patients who have not had an adequate response to adalimumab. *J Drugs Dermatol*. 2011; 10: 396-402.
80. Downs AMR. Observational case series on a group of patients with severe psoriasis who failed to respond to antitumour necrosis factor α biologics and switched to ustekinumab. *Br J Dermatol*. 2010; 163: 433-434.
81. Martínez-Sahuquillo Amuedo ME, Echevarría Ruiz de Vargas MC. Métodos de consenso. Uso adecuado de la evidencia en la toma de decisiones. «Método RAND/UCLA». *Rehabilitación*. 2001; 35: 388-392.
82. Hutchings A, Raine R. A systematic review of factors affecting the judgments produced by formal consensus development methods in health care. *J Health Serv Res Policy*. 2006; 11: 172-179.

CONFLICTO DE INTERESES

Cristina Echeverría - Speaker y advisory board para el laboratorio AbbVie. Perceptora para Novartis y AbbVie.

Paula Bourren - Expositora para laboratorios AbbVie, Novartis y Janssen.

Ricardo Galimberti - Investigador Principal para los laboratorios Janssen, Lilly y Novartis.

Simón Eduardo Gusis - Asesor para los laboratorios AbbVie, Novartis y Janssen. Expositor para laboratorios Pfizer, AbbVie, Novartis y Janssen.

Nora Kogan - Asesora y expositora para los laboratorios Pfizer, AbbVie, Novartis y Janssen. Investigadora Principal para Pfizer, Novartis, Janssen y Lilly.

Gabriel Magariños - Investigador Principal para los laboratorios AbbVie, Janssen, Lilly y Novartis. Conferencias, preceptorships y advisory boards para AbbVie, Janssen, Lilly, Pfizer y Novartis.

Matías Maskin - Speaker para los laboratorios AbbVie y Novartis. Advisory board para Lilly.

Nelida Raimondo - Conferencista de AbbVie, Pfizer, GSK-Stieffel, Isdin y Beiersdorf. Asesora de Panalab. Parte de comités asesores de AbbVie, Pfizer y Beiersdorf.

Javier Ubogui - Socio Gerente de LUMED SRL (fábrica de instrumental médico-cabinas para fototerapia). Sub investigador para Novartis y Lilly.

Rosana Veira - Clases y advisory board para AbbVie.

Mario Bittar, Ezequiel Chouela, José Luis Iribas, Jorge Laffargue, Nora Poggio, Silvia Salazar de Talamazzi, María Elena Ziella - Ninguno.