

GUÍAS ARGENTINAS DE TRATAMIENTO SISTEMICO DE LA PSORIASIS MODERADA A SEVERA EN PACIENTES ADULTOS

SOARPSO (Sociedad Argentina de Psoriasis)

AUTORES.....	1
Introducción y aspectos metodológicos.....	5
Objetivos de la guía	5
Componentes de las preguntas PICO.....	6
Preguntas PICO	8
Destinatarios de la guía	8
Objetivos del tratamiento	8
Conflictos de interés.....	9
Recomendaciones.....	11
Comentario.....	29
Listado de abreviaturas	30
Bibliografía	31

AUTORES

Coordinadoras

Dra. Echeverría, Cristina

Presidente SOARPSO

Consultora Externa del Servicio de Reumatología del Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IREP), Ciudad de Buenos Aires

Profesora Adscripta en Dermatología (Universidad de Buenos Aires)

Dra. Kogan, Nora

Presidente saliente de SOLAPSO (delegación Argentina)

Consultorio de Psoriasis y Oncología, Hospital “Ramos Mejía”, Ciudad de Buenos Aires

Docente de la Carrera de Especialistas en Dermatología (Universidad de Buenos Aires)

Invitado de honor

Prof. Dr. Stengel, Fernando

Fundación del Cáncer de Piel Argentina, Ciudad de Buenos Aires

Miembro de la *American Dermatological Association* (ADA) y de la *American Academy of Dermatology* (AAD)

Panel de expertos (por orden alfabético)

Dra. Barbetti, Mariana

Médica dermatóloga, ciudad de Formosa

Dra. Bourren, Paula

Jefa de Dermatología, Hospital “Juan A. Fernández”, Ciudad de Buenos Aires

Dr. Cheli, Santiago

Médico dermatólogo, Instituto Dermatológico Belgrano, San Salvador de Jujuy

Dr. Dei Cas, Ignacio

Médico dermatólogo, docente adscripto de la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Ciudad de Buenos Aires

Dra. González Campos, Gabriela

Médica dermatóloga, Posadas

Dr. González, Víctor José

Médico dermatólogo, ciudad de Corrientes

Dra. Green, Patricia

Médica dermatóloga, Centro de Dermatología Clínica y Estética, Olavarría

Dra. Koch, Claudia

Médica dermatóloga, Río Gallegos

Dr. Lagodín, César

Médico dermatólogo, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Ciudad de Buenos Aires

Dra. Marchesi, Carolina

Médica dermatóloga, Hospital Churruca, Delegación San Juan

Dr. Maskin, Matías

Jefe de Dermatología, CEMIC, Ciudad de Buenos Aires

Dra. Noguera, María del Milagro

Médica dermatóloga, Salta

Dra. Ortega, Verónica

Médica dermatóloga, Sanatorio Parque, Rosario

Dra. Padin, Nancy

Médica dermatóloga, Centro de Dermatología Clínica y Estética, Olavarría

Dra. Ruiz Díaz, María Alejandra

Médica dermatóloga, Hospital Pediátrico del Niño Jesús, Córdoba

Dra. San Román, María

Médica dermatóloga, Centro Integral de Salud Banda, Santiago del Estero

Disclaimer

El presente documento fue elaborado con un *grant* irrestricto de los laboratorios Abbvie, Janssen, Eli Lilly, Raffo, Novartis y Pfizer, sin participación activa de los patrocinadores en la elección de los contenidos o el desarrollo del documento.

Introducción y aspectos metodológicos

Objetivos de la guía

El objetivo de esta guía de tratamiento sistémico de los pacientes adultos con psoriasis consiste en ofrecer recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible.

La severidad de la enfermedad, las comorbilidades y las preferencias individuales de los pacientes afectados se consideran parámetros importantes a la hora de seleccionar las estrategias de tratamiento de la psoriasis.¹⁻³

A tal fin, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos MEDLINE (PubMed), Epistemonikos, Cochrane Library, Scielo y Google Scholar. Se consideró como fecha límite de publicación al 31 de mayo de 2020. Se pesquisaron las publicaciones en castellano, inglés y portugués por medio de las palabras clave “psoriasis”, “*psoriase*”, “tratamiento”, “*treatment*” y “*tratamento*”. Se jerarquizaron:

- las guías de práctica clínica basadas en la evidencia
- las revisiones sistemáticas con componente cuantitativo (metanálisis) o sin él
- los estudios aleatorizados y controlados (ECA)
- los estudios observacionales
- los registros “del mundo real”
- las evaluaciones de medicamentos biosimilares

La bibliografía reunida incluyó cinco guías de práctica clínica basadas en la evidencia.³⁻⁷ Tanto dichos documentos como los restantes artículos identificados en la búsqueda fueron evaluados mediante las recomendaciones vigentes del sistema GRADE.⁸ Se elaboraron las correspondientes tablas de evidencia, cuyos resultados fueron presentados a un comité de dermatólogos expertos en el tratamiento de la psoriasis, encargado del desarrollo de esta guía. Las preguntas elegidas para el desarrollo de las recomendaciones se fundamentaron en el sistema PICO (población, intervención, comparación, desenlace [*outcome*])

propuesto por el sistema GRADE. A partir del análisis de la evidencia y del debate entre los autores, se elaboraron un total de 15 recomendaciones que se exponen con su fundamentación en el presente documento.

La dirección y fuerza de las recomendaciones se expresaron de acuerdo a lo sugerido por el sistema GRADE y sus adaptaciones (tabla 1).⁹

Tabla 1. Redacción de las recomendaciones⁸⁻¹⁰

Recomendación fuerte (“**se recomienda...**”): se fundamentan en evidencia consistente acerca de beneficios netos de una intervención por sobre sus potenciales consecuencias indeseables. La mayor parte de los pacientes informados elegirían la opción recomendada.

Recomendación débil (“**se sugiere...**”): la evidencia de beneficios netos de la intervención es de menor calidad o la elección de los pacientes variará según sus valores y preferencias. Las consecuencias deseables de la intervención probablemente sobrepasan a los posibles efectos no deseados.

Punto de buena práctica clínica: práctica recomendada y fundamentada en la opinión del panel de expertos.

Componentes de las preguntas PICO

[P]oblación

- a. Pacientes adultos con psoriasis en placa moderada a grave
- b. Pacientes adultos mayores (≥ 65 años) con psoriasis en placa moderada a grave
- c. Mujeres embarazadas o amamantando con psoriasis en placa moderada a grave
- d. Pacientes con psoriasis eritrodérmica
- e. Pacientes con psoriasis pustulosa generalizada
- f. Pacientes con psoriasis pustulosa palmoplantar
- g. Pacientes con psoriasis de localizaciones específicas

[I]ntervención

1. Terapias sistémicas no biológicas (en orden alfabético: acitretina [ACI], ciclosporina [CsA], metotrexato [MTX])
2. Biológicos (en orden alfabético: adalimumab [ADA], certolizumab pegol [CER], etanercept [ETA], guselkumab [GUS], infliximab [IFX], ixekizumab [IXE], secukinumab [SEC], risankizumab [RIS], ustekinumab [UST])
3. Biosimilares
4. Inmunosupresores selectivos: apremilast (APR)
5. Fototerapias: ultravioleta B de banda estrecha; ultravioleta B de banda ancha; psoraleno + ultravioleta A (PUVA)

[O]utcomes (desenlaces)

- PASI75: Proporción de pacientes con reducción $\geq 75\%$ en el índice PASI
- PASI90: Proporción de pacientes con reducción $\geq 90\%$ en el índice PASI
- PASI100: Proporción de pacientes con una reducción del 100% en el índice PASI
- Reducción de la superficie corporal (BSA) afectada
- PASI absoluto ≤ 3
- Proporción de pacientes que alcanzan 0-1 en la puntuación PGA
- Mejora significativa en la calidad de vida
 - Proporción de pacientes que alcanzan 0-1 en la puntuación DLQI
 - Mejora del DLQI inicial en 4-5 puntos
- Resultados de seguridad
 - Proporción de pacientes con eventos adversos graves
 - Proporción de pacientes con interrupción del tratamiento inducida por eventos adversos
 - Porcentaje de pacientes que presentan eventos adversos de especial interés
- NAPSI (psoriasis ungueal)

Preguntas PICO

1. En los pacientes adultos con psoriasis en placa moderada a grave, ¿cuál debería ser el tratamiento de primera elección?
2. ¿Cuál es el mejor esquema de tratamiento para los pacientes adultos mayores (≥ 65 años) con psoriasis en placa moderada a grave?
3. ¿Cuál es el mejor esquema de tratamiento en las mujeres embarazadas o que se encuentran amamantando con psoriasis en placa moderada a grave?
4. En los pacientes con psoriasis eritrodérmica, ¿cuál debería ser el tratamiento de primera elección?
5. En los pacientes con psoriasis pustulosa generalizada, ¿cuál debe ser el tratamiento de primera elección?
6. En los pacientes con psoriasis del cuero cabelludo, ¿cuál debería ser el tratamiento de primera elección?
7. En los pacientes con psoriasis palmoplantar, ¿cuál debería ser el tratamiento de primera elección?
8. En los pacientes con psoriasis ungueal, ¿cuál debería ser el tratamiento de primera elección?
9. En los pacientes con psoriasis invertida, ¿cuál debería ser el tratamiento de primera elección?

Destinatarios de la guía

El contenido de esta guía está dirigido a todos los profesionales de la salud involucrados en el enfoque de los pacientes adultos con psoriasis que requieren de un tratamiento sistémico.

Objetivos del tratamiento

Se recomienda la consideración de distintos factores para definir las metas terapéuticas en los pacientes con psoriasis moderada a severa, incluidos la severidad de la enfermedad, la determinación de valores absolutos (o comparativos de los niveles basales) en escalas validadas y reconocidas, la presencia de comorbilidades, el impacto de la psoriasis sobre el bienestar

biopsicosocial y las preferencias del paciente, entre otros.⁵ Los nuevos objetivos terapéuticos en el tratamiento sistémico de la psoriasis se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Nuevos objetivos terapéuticos de la psoriasis
PASI absoluto ≤ 3 PGA 0-1 (0 sin lesiones de psoriasis; 1: casi sin lesiones o casi blanqueada) DLQI 0-1 PASI90 Y PASI100
DLQI: <i>Dermatology Life Quality Index</i> (índice de calidad de vida en dermatología); PASI: <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> (índice de actividad e intensidad de la psoriasis); PGA: <i>Physician Global Assessment</i> (evaluación global del médico)

El cálculo de un PASI absoluto ≤ 3 resulta más sencillo que la estimación de una respuesta PASI75. Asimismo, resulta independiente de las variaciones en la severidad basal de la enfermedad y se aproxima mejor al concepto de PGA 0–1.⁵ La inclusión entre los criterios de un DLQI de 0–1 se basa en que dicho puntaje indica la ausencia de un impacto de la psoriasis sobre la calidad de vida.⁵ En cuanto a las respuestas PASI90 y PASI100, son criterios originados como consecuencia de la elevada eficacia de las terapias biológicas recientes.⁵ Las metas de tratamiento deben establecerse antes del inicio de la terapia y luego ser reevaluadas periódicamente, teniendo en cuenta el tiempo que requiere cada medicamento para ejercer su máximo efecto. De no alcanzarse el resultado deseado, debería modificarse la estrategia de tratamiento.⁵

Conflictos de interés

La Dra. Bourren es speaker para los laboratorios Janssen y Abbvie; ha participado de *advisory boards* para los laboratorios Janssen y Abbvie; ha recibido apoyo para participación en congresos y *webinars* de parte de los laboratorios Janssen, Abbvie y Novartis; participa actualmente de un protocolo de investigación para el laboratorio Lilly. El Dr. Dei Cas ha recibido honorarios de los laboratorios Abbvie, Janssen, Novartis y Lilly. La Dra. Echeverría es speaker y *advisor* de los

laboratorios Abbvie, Amgen, Eli Lilly, Investi, Janssen, Novartis, Pfizer y Sanofi Genzyme. La Dra. Kogan es investigadora principal de los laboratorios Abbvie, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer y Sanofi; es conferencista para los laboratorios Abbvie, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer y Raffo. El Dr. Maskin ha participado en *advisory boards* y disertaciones con patrocinio de los laboratorios Abbvie, Janssen, Eli Lilly, L'Oreal, Novartis y Sanofi. La Dra. Ortega ha recibido honorarios de los laboratorios Abbvie y Novartis.

Los restantes autores niegan conflictos de interés.

Recomendaciones

#1. En los pacientes adultos con psoriasis en placa moderada a grave, se **recomienda** el tratamiento con (en orden alfabético) ACI, ADA, APR, CER, CsA, FOT, GUS, IXE, MTX, RIS, SEC, UST. Entre los factores que inciden en la elección se señalan la accesibilidad, la disponibilidad, la experiencia y el perfil de seguridad.

Fuerza de la recomendación: fuerte, a favor

Punto de buena práctica: El eventual uso de inicio de una terapia biológica se justifica en aquellos pacientes que no han respondido a la terapia no biológica, ésta se encuentre contraindicada o bien cuando la gravedad de la enfermedad lo amerite.

Para la formulación de esta recomendación, se evaluaron los resultados de los estudios en los cuales cada uno de los tratamientos citados se comparó contra placebo, teniendo en cuenta los desenlaces de las preguntas PICO, con especial énfasis en los criterios de valoración definidos en la tabla 2. Los fundamentos aquí detallados se describen en función del orden alfabético de los fármacos como se los menciona en el texto de la recomendación.

Terapias sistémicas no biológicas

La ACI (código ATC¹¹ D05BB02) es un retinoide de administración por vía oral (VO). En 2 ECA (n = 194) se obtuvo evidencia de moderada calidad indicando que el fármaco podría asociarse con una mayor probabilidad de alcanzar PASI75 en esta población.^{12,13} En uno de dichos estudios, la mejoría alcanzó niveles estadísticamente significativos con el uso de dosis de 50 a 75 mg.¹³ No obstante, el perfil de seguridad también guarda relación con la dosis administrada; en un análisis retrospectivo de los datos combinados de 2 estudios clínicos,¹⁴ la incidencia de algunos eventos adversos como la descamación, el prurito, la

alopecia y los espasmos fue superior cuando se indicaron dosis mayores. Su efecto teratogénico también es una variable que debe ser considerada; el fármaco se encuentra contraindicado durante el embarazo.

La CsA (código ATC L04AD01), en dosis de 3 a 5 mg/kg/día, es un inmunosupresor utilizado en el tratamiento de la psoriasis, disponible por VO. Se dispone de evidencia de baja calidad procedente de ECA y de estudios observacionales que indica que la CsA se asocia con la obtención de metas como PGA0-1 y PASI75 durante la terapia de inducción (8 a 10 semanas) y mantenimiento (24 semanas) en los pacientes con psoriasis. En relación con el perfil de seguridad, en una cohorte prospectiva de seguimiento por hasta 5 años se obtuvo evidencia de baja calidad que demostró un posible aumento de la incidencia de neoplasias malignas en los pacientes tratados. Asimismo, en un análisis de datos de 16 ECA, se informó que la CsA se ha asociado con un aumento de la creatininemia $\geq 30\%$ en más de la mitad de los pacientes seguidos por al menos 2 años, así como con una incidencia de esclerosis glomerular de hasta el 26 % a 10 años. Esta evidencia de alta calidad permite postular que la CsA se relaciona con un mayor riesgo de deterioro de la función renal por períodos prolongados.¹⁵⁻²¹ En opinión de los expertos, es una alternativa eficaz en la práctica clínica cuando se la indica por un período de hasta 6 meses, con vigilancia de los eventos adversos conocidos.

El MTX (código ATC L01BA01) es un análogo del ácido fólico empleado para el tratamiento de la psoriasis. En el análisis combinado de los datos disponibles de ECA, la terapia con MTX se caracteriza por una mayor probabilidad de alcanzar PASI75, PASI90 y PGA0-1 desde la fase de inducción (evidencia de calidad baja a moderada).^{22,23} Esta terapia se acompaña de la indicación de 5 mg de ácido fólico por VO a las 48 h de la administración del MTX. Los controles de laboratorio sugeridos se efectúan entre los 7 a 14 días posteriores a la indicación de la primera dosis, alejado de la toma del fármaco. Los posteriores controles pueden

indicarse sucesivamente en forma mensual y trimestral, según la opinión de los expertos.

En relación con su perfil de seguridad, se dispone de un metanálisis de 32 ECA (n = 13177) en el cual se indicó MTX en pacientes con distintas indicaciones (incluida la psoriasis), se informó un incremento del riesgo de aumento de las transaminasas hepáticas, si bien no se documentó un mayor riesgo de eventos graves (incluidos cirrosis, insuficiencia hepática y mortalidad).²⁴ Se destaca que el perfil de seguridad no parece diferir entre las formulaciones por VO y subcutánea (SC), de acuerdo con la evidencia disponible.²⁵ El MTX se considera de categoría “X” en términos de su uso durante la edad fértil tanto para mujeres como para varones. Se agrega que el grupo de expertos no sugiere la administración intramuscular de MTX.

Terapias sistémicas biológicas

El ADA (código ATC L04AB04) es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1, dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-A). Se administra por vía SC. Se cuenta con datos de 7 ECA en los cuales se comparó la eficacia y la seguridad de ADA en comparación con placebo.²⁶⁻³² Se informó un incremento significativo de la probabilidad de alcanzar PGA0-1, PASI75, PASI90 y PASI100 durante la inducción y el mantenimiento del tratamiento con ADA (evidencia de alta calidad). Se demostró además en uno de dichos ECA una posible mejoría clínicamente relevante del puntaje DLQI absoluto con las dosis de 40 y 80 mg administrados en forma quincenal.²⁶

En un metanálisis en red con evidencia de moderada calidad, se documentó un aumento marginal del riesgo de eventos adversos graves (datos de 19 ECA) o que llevaron a la interrupción del tratamiento (datos de 22 ECA).³² El riesgo de infecciones severas no difirió significativamente de la esperada para el placebo.³²

El CER (código ATC L04AB05) es un anticuerpo monoclonal que incluye la fracción Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el TNF-A expresado en *E. coli*. La molécula de CER se encuentra conjugada con

polietilenglicol. Se dispone de evidencia de alta calidad obtenida de 3 ECA que demuestra que la administración SC de CER es significativamente superior al placebo para alcanzar criterios de valoración como PASI75, PASI90 y PGA0-1 en dosis de 200 o 400 mg SC indicados cada 2 semanas, tanto en la inducción como en el seguimiento a 48 semanas (estudios CIMPACT y CIMPASI 1 y 2).³³⁻³⁵ El perfil de tolerabilidad se asemeja a otros fármacos del mismo grupo terapéutico, con un probable aumento del riesgo de eventos adversos severos o de interrupción del tratamiento en comparación con el placebo (evidencia de baja a moderada calidad), sin nuevas señales de seguridad.^{34,35}

El GUS (código ATC L04AC16) es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1, completamente humano, que se une selectivamente a la interleuquina (IL) 23. De acuerdo con el análisis combinado de los datos de 5 ECA (n = 1592), se cuenta con evidencia de alta calidad que demuestra una eficacia estadísticamente superior de GUS en términos de los criterios PASI75, PASI90 y PASI100, en comparación con el placebo.³⁶⁻⁴⁰ El metanálisis de dicha información no sugiere que el GUS se asocie con un aumento del riesgo de eventos adversos graves o que motiven la interrupción del tratamiento.⁴¹

El IXE (código ATC L04AC13) es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4, dirigido contra la IL17A. De acuerdo con los resultados de 4 ECA (n = 1383), la terapia con IXE se asocia con la mejoría del PASI75, PASI90 (evidencia de alta calidad para ambos parámetros) y PASI100 (evidencia de moderada calidad).⁴²⁻⁴³ En relación con su perfil de tolerabilidad, un metanálisis de los resultados de seguridad a 5 años (n = 3736), informó una tasa similar al placebo para los eventos adversos graves, las infecciones severas y los eventos cardiovasculares mayores. La incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal fue de 0,4 % entre los pacientes que recibieron IXE en comparación con ningún caso entre quienes recibieron placebo. Esta potencial asociación requiere de mayor investigación.⁴⁴

El RIS (código ATC L04AC18) es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1, cuyo mecanismo de acción consiste en la unión selectiva con la subunidad p19 de la IL23 para inhibir la interacción con su receptor. La terapia con RIS se asocia con la mejoría significativa de criterios de valoración como PASI75, PASI90 y PASI100 (evidencia de alta calidad de al menos 3 ECA).⁴⁵⁻⁴⁶ En un metanálisis que evaluó la tolerabilidad de la terapia con RIS en los pacientes con psoriasis (n = 798), la prevalencia de eventos adversos severos fue similar a la informada para el placebo, mientras que la tasa de discontinuación por eventos adversos alcanzó 0,7 % para RIS contra 3,9 % para el placebo.⁴³

El SEC (código ATC L04AC10), un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1, está dirigido contra la IL-17A e impide su interacción con su receptor específico. La indicación de SEC por vía SC en los pacientes con psoriasis en placa moderada a grave ha sido asociada con beneficios significativos en criterios de valoración destacados como PASI75, PASI90, PASI100 (evidencia de alta calidad de al menos 3 ECA)⁴⁷⁻⁴⁸ y PGA0–1 (evidencia de moderada calidad de al menos 3 ECA).⁴⁷⁻⁴⁸ Esta intervención podría asociarse con un mayor riesgo de discontinuidad del tratamiento por eventos adversos en comparación con el uso de placebo, así como con un potencial mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE). No obstante, en un análisis combinado de los datos de 10 estudios en fase II o fase III (n =3993), la incidencia de MACE a lo largo de 52 semanas de seguimiento fue similar para SEC, ETA y placebo.⁴⁹

El UST (código ATC L04AC05) es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1, que interactúa con la subunidad P40 de las IL12 y 23. Se dispone de evidencia de moderada a alta calidad, obtenida de 5 ECA, que demuestra la eficacia de UST en los pacientes adultos con psoriasis en placa moderada a grave en términos de los criterios PASI75, PASI90, PASI100 y PGA0–1.⁵⁰⁻⁵⁴ La seguridad a largo plazo de UST fue confirmada en un análisis combinado de los datos de 4 estudios (n = 3117).⁵⁵

En cuanto a ETA (una proteína de fusión que integra el receptor P75 del TNF con el fragmento Fc del anticuerpo IgG1 humano, código ATC L04AB01) y a IFX (un anticuerpo monoclonal quimérico de tipo IgG1, código ATC L04AB02), el comité de expertos **sugiere** su utilización en los pacientes adultos con psoriasis en placa moderada a grave, en función de la evidencia disponible⁵⁶⁻⁶⁴ y de factores como la accesibilidad, la disponibilidad y la experiencia.

Moléculas pequeñas

El APR (código ATC L04AA32) es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 que reduce la respuesta inflamatoria mediante la modulación de la expresión de citoquinas proinflamatorias. Se dispone de evidencia de moderada calidad, obtenida de al menos 5 ECA, que demuestra la eficacia de APR en el tratamiento de los pacientes con psoriasis moderada a grave en términos de PASI90, así como un probable efecto beneficioso sobre el puntaje DLQI.⁶⁵⁻⁶⁸ En relación con el perfil de seguridad, en una reciente actualización, se informó que los eventos adversos son frecuentes, aunque en general leves a moderados y que no suelen motivar la interrupción del tratamiento.⁶⁹

Fototerapias

Las FOT (PUVA, UVB y nuevos dispositivos) disminuye la inflamación cutánea, aunque no tiene repercusiones sobre la inflamación sistémica. Se dispone de evidencia de baja a muy baja calidad metodológica que informa la eficacia de la FOT con UV de banda angosta (1 ECA), con una prevalencia asociada de eritema doloroso de 8 %.⁷⁰

#2. En los pacientes adultos con psoriasis en placa moderada a grave, en función de la evidencia disponible, se **recomienda** el tratamiento con SEC en comparación con ETA.

Fuerza de la recomendación: fuerte, a favor

En los estudios en fase III ERASURE (*Efficacy of Response and Safety of Two Fixed Secukinumab Regimens in Psoriasis*) y FIXTURE (*Full Year Investigative Examination of Secukinumab vs. Etanercept Using Two Dosing Regimens to Determine Efficacy in Psoriasis*) se comparó la eficacia de la terapia con SEC versus la administración de ETA o placebo. En dos modelos de análisis de los datos combinados de ambos estudios (evidencia de moderada a alta calidad),^{47,71} la proporción de pacientes con psoriasis que alcanzaron PASI75 a las 12 semanas fue 77,1 % para SEC 300 mg, 67 % para SEC 150 mg y de 44 % para ETA ($p < 0,001$ para ambas dosis de SEC. También se alcanzaron tasas significativamente superiores para SEC en relación a PGA0–1. Asimismo, esta respuesta clínica ocurrió más rápidamente entre los participantes que recibieron SEC (mediana de 3 semanas o 3,9 semanas para las dosis de 300 y 150 mg, respectivamente) en comparación con aquellos tratados con ETA (mediana: 7 semanas).⁴⁷ Se agrega que la administración de SEC se asoció con una respuesta sostenida en la mayoría de los pacientes hacia la semana 52.⁴⁷

#3. En los pacientes adultos con psoriasis en placa moderada a grave, en función de la evidencia disponible, se **recomienda** el tratamiento con SEC en comparación con UST.

Fuerza de la recomendación: fuerte, a favor

Se dispone de evidencia de alta calidad metodológica obtenida de los estudios CLEAR⁷² y CLARITY,⁷³⁻⁷⁴ en los cuales se informó que la administración de SEC se asociaba con beneficios estadísticamente significativos en comparación con UST en términos de los criterios PASI75, PASI90, PASI100 y DLQI0-1. Estos

datos fueron confirmados en el seguimiento a largo plazo (52 semanas).⁷⁴ El perfil de seguridad de SEC fue semejante al descrito para UST y congruente con los datos informados en los estudios pivotaes de SEC en fase III, tanto a corto⁷² como a largo plazo.⁷⁴

#4. En los pacientes adultos con psoriasis en placa moderada a grave, en función de la evidencia disponible, se **recomienda** el tratamiento con IXE en comparación con UST.

Fuerza de la recomendación: fuerte, a favor

Se dispone de al menos 1 ECA (estudio IXORA-S), en el cual se compararon en forma directa la eficacia y la seguridad de IXE (n = 136) contra UST (n = 166) durante 52 semanas de tratamiento en pacientes adultos con psoriasis.⁷⁵ En el estudio, se informó que una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con IXE alcanzaron los objetivos de PASI90, PGA 0 o PGA0–1, en comparación con aquellos que recibieron UST. Por otra parte, si bien las reacciones en el sitio de aplicación fueron más frecuentes con IXE, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento para los eventos adversos relacionados con la terapia, los eventos adversos graves y las tasas de interrupción del tratamiento.⁷⁵

#5. En los pacientes adultos con psoriasis en placa moderada a grave, en función de la evidencia disponible, se **recomienda** el tratamiento con GUS o RIS en comparación con UST.

Fuerza de la recomendación: fuerte, a favor

Se reconocen los beneficios adicionales de GUS en los pacientes con psoriasis que no han respondido en forma adecuada y precoz a la terapia con UST. No obstante, no se dispone de datos comparativos directos a largo plazo entre ambas

terapias en aquellos individuos que no han recibido UST con anterioridad. En el análisis COMPASS, en el cual se analizaron los datos individuales de los participantes de los estudios VOYAGE-1 y 2 (GUS) y NAVIGATE (UST), se estimó que la terapia con GUS se asociaba con una probabilidad significativamente superior para alcanzar los criterios PASI75, PASI90 y PASI100, tanto en la semana 16 como en la semana 40 (evidencia de alta calidad).⁷⁶

Por otra parte, se cuenta con evidencia de alta calidad procedente de un ECA en fase II (n= 166), en el cual se comparó en forma directa el tratamiento con RIS (90 o 180 mg) contra la administración de UST. En el análisis combinado de los datos para ambas dosis, el RIS se asoció con una proporción significativamente mayor de pacientes que alcanzaron PASI90 y PASI100 en comparación con la terapia con UST a partir de las 12 semanas de la administración. Esta eficacia se mantuvo hasta 20 semanas después de la última dosis indicada de uno u otro fármaco.⁷⁷

#6. En los pacientes adultos con psoriasis en placa moderada a grave, en función de la evidencia disponible, se **recomienda** el tratamiento con GUS o RIS en comparación con ADA.

Fuerza de la recomendación: fuerte, a favor

En un ECA en fase II (estudio X-PLORE) se reunió evidencia de alta calidad metodológica de la comparación entre GUS y ADA en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placa moderada a severa.⁷⁸ El estudio incluyó además una rama placebo, pero los participantes de dicho grupo fueron cruzados para recibir GUS a partir de la semana 16. La proporción de pacientes que alcanzaron PGA0–1 fue significativamente mayor hacia la semana 40 en todos los grupos de dosis de GUS cuando se los comparó con los participantes tratados con ADA. Al finalizar la fase con placebo, la proporción de eventos adversos en general, de eventos graves y de infecciones fue similar para el grupo control y para ambos tratamientos; entre las semanas 16 y 52, se reportaron infecciones en el 30 % y el 37 % de los pacientes que recibieron GUS y ADA, respectivamente.⁷⁸

Asimismo, a partir del ECA multicéntrico IMMVent se obtuvo evidencia de alta calidad para comparar la eficacia de RIS (n = 301) en relación con ADA (n = 304) en pacientes adultos con psoriasis en placa moderada a grave.⁷⁹ Se alcanzó el criterio PASI90 en el 72 % y 47 % de los casos, mientras que se logró sPGA0-1 en 84 % y 60 % de los pacientes, respectivamente; ambas diferencias logradas en la semana 16 alcanzaron niveles estadísticamente significativos. Entre las semanas 16 y 44, se aleatorizó nuevamente a los pacientes que habían respondido a ADA para continuar con dicho tratamiento o bien para pasar a recibir RIS; se obtuvo PASI90 en el 66 % de los pacientes que iniciaron RIS en comparación con el 21 % de aquellos que persistieron en el grupo de ADA.⁷⁹ No se reconocieron nuevas señales de seguridad en estos pacientes.

Comentario: en forma posterior al cierre de la búsqueda bibliográfica de la presente edición de esta guía fue publicado el estudio internacional multicéntrico IMMerge, en el cual se informó que la terapia con RIS fue al menos no inferior a la administración de SEC para alcanzar PASI90 a las 16 semanas, mientras que fue estadísticamente superior para lograr dicho objetivo a las 52 semanas de la administración. Asimismo, RIS se asoció con una probabilidad estadísticamente mayor de alcanzar los criterios PASI100 y sPGA0–1 después de un año de seguimiento.⁸⁰

#7. En los pacientes adultos con psoriasis en placa moderada a grave, la evidencia disponible **no sugiere** diferencias en la eficacia y seguridad entre el fármaco innovador y su biosimilar para ETA vs GP2015, ADA vs ABP501 e IFX vs CT-P13.

Fuerza de la recomendación: débil, a favor

Un biosimilar es un producto médico biológico que contiene una versión (copia) de la sustancia de un medicamento biológico original autorizado. Los biosimilares se

producen de acuerdo con exigencias específicas de los organismos reguladores en términos de calidad, seguridad y eficacia; además, debe demostrarse que son comparables a los fármacos de referencia.⁸¹ Al momento de la redacción de esta guía, se disponía de 3 biosimilares autorizados en Argentina para el tratamiento de los pacientes con psoriasis.

GP2015 es un producto biosimilar de ETA, evaluado en el estudio EGALITY; en dicho ECA (n = 480) se obtuvo evidencia de alta calidad metodológica acerca de la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos productos para alcanzar PASI75 a las 12 semanas. En relación con la seguridad, la incidencia de eventos adversos severos o que indujeron la interrupción del tratamiento fue similar para ambas intervenciones. El cruzamiento de una a otra estrategia no se asoció con un incremento de la aparición de anticuerpos anti-ETA o anti-biosimilar (evidencia de moderada calidad).⁸²

ABP501 es un fármaco biosimilar de ADA, cuya eficacia y seguridad fueron informadas en un estudio en fase III en el cual 326 pacientes con psoriasis en placa moderada a grave completaron el seguimiento planificado. De acuerdo con los datos obtenidos, no se reconocieron diferencias estadísticamente significativas entre ambas estrategias de tratamiento hacia la semana 16 en la mejoría del PASI absoluto y en los criterios PASI90 y PASI100 (evidencia de alta calidad). El perfil de seguridad fue comparable en ambos grupos de tratamiento, sin diferencias en la proporción de eventos adversos de interés. El cruzamiento de los pacientes tratados inicialmente con ADA para luego recibir ABP501 no se asoció con nuevas señales de seguridad o una mayor incidencia de inmunogenicidad (evidencia de moderada calidad).⁸³

CT-P13, un biosimilar de IFX, fue evaluado en el estudio aleatorizado en fase IV NOR-SWITCH, en el cual participaron un total de 482 pacientes, de los cuales 35 tenían diagnóstico de psoriasis en placa. En el subgrupo de participantes con este diagnóstico, la eficacia de CT-P13 no fue inferior a la del IFX innovador para un

margen predefinido de 15 %. No se informaron diferencias en la proporción de eventos adversos (incluidos aquellos considerados graves o que motivaron la interrupción del tratamiento) entre ambas estrategias.⁸⁴

#8. En los pacientes adultos mayores con psoriasis en placa moderada a grave, se **sugiere** emplear las mismas líneas de tratamiento que en los adultos de menor edad, en función de la evidencia disponible y de la experiencia del comité de expertos. Se tendrán en consideración las comorbilidades frecuentes en este grupo etario.

Fuerza de la recomendación: débil, a favor

La edad avanzada suele constituir un criterio de exclusión en gran parte de los ECA; por otra parte, las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas que se describen con el envejecimiento, así como la mayor prevalencia de interacciones medicamentosas, pueden asociarse con un incremento de la susceptibilidad a las reacciones adversas.⁸⁵ Sin embargo, se ha propuesto que la definición de adulto mayor requiere de mayores restricciones, en virtud del creciente número de pacientes mayores de 65 años que se encuentran en buen estado de salud y socialmente activos, por lo cual no representan a la población de personas con fragilidad.⁸⁵

La mayor parte de la evidencia disponible acerca del tratamiento de la psoriasis en los pacientes mayores de 65 años corresponde a subgrupos de estudios clínicos,⁸⁶⁻⁸⁷ revisiones narrativas⁸⁸⁻⁹¹ y a una revisión sistemática efectuada cuando la mayor parte de las terapias actuales no se encontraban disponibles⁹² (evidencia de baja a muy baja calidad).

De acuerdo con la información disponible y la experiencia de los autores, se sugiere emplear en este grupo etario los mismos tratamientos que en los adultos más jóvenes, considerando las comorbilidades asociadas con la edad.

#9. En las embarazadas con psoriasis en placa moderada a grave, en función de la evidencia disponible, se **sugiere** el tratamiento con FOT (UVB), CER o CsA. El tratamiento sistémico se indicará solo cuando sea estrictamente necesario.

Fuerza de la recomendación: débil, a favor

El manejo de las embarazadas con psoriasis en placa moderada a severa requiere especial consideración, dada la importancia de la seguridad materna y fetal del tratamiento. No se han efectuado ECA que incluyan a este grupo de pacientes y la evidencia disponible se ha obtenido de revisiones de estudios de cohortes y casos clínicos.⁹³⁻⁹⁵

La FOT con UVB y la CsA se consideran alternativas de categoría B para el tratamiento sistémico de la psoriasis en las embarazadas cuando sea estrictamente necesario.⁵ La CsA es un fármaco de categoría “C” en este grupo de pacientes.

Recientemente, a partir de la evidencia de moderada calidad surgida de una base de datos de farmacovigilancia, la exposición de 1138 embarazadas al CER no se asocia con efectos teratogénicos ni con un mayor riesgo de muerte fetal, por lo cual esta estrategia terapéutica puede considerarse segura.⁹⁶

#10. En los pacientes con eritrodermia psoriática, dada la escasa evidencia disponible y en función de la experiencia y disponibilidad, el comité de expertos **sugiere** el uso de (por orden alfabético y sin orden preferencial) ACI, ADA, CsA, ETA, IFX, IXE, MET o SEC. Para la elección del fármaco se considerará, entre otros factores, si la eritrodermia es aguda o crónica.

Fuerza de la recomendación: débil, a favor

La eritrodermia representa una forma poco frecuente de psoriasis y se dispone de escasa cantidad de bibliografía; no se han publicado a la fecha estudios comparativos entre los fármacos empleados para el tratamiento de la enfermedad. En una reciente revisión sistemática de 23 estudios retrospectivos y no controlados, se obtuvo evidencia de baja calidad acerca de los beneficios de distintos agentes sistémicos y tratamientos biológicos, si bien no es posible establecer una primera línea de terapia debido a la ausencia de ECA o comparaciones directas entre los tratamientos disponibles.⁹⁷

#11. Para los pacientes con psoriasis pustulosa generalizada, dada la escasa evidencia disponible y en función de la experiencia y disponibilidad, el comité de expertos **sugiere** el uso de (por orden alfabético y sin orden preferencial) ACI, CsA o IXE.

Si bien los corticoides sistémicos se encuentran habitualmente contraindicados en los pacientes con psoriasis, en situaciones excepcionales, por un breve período y en superposición con otros tratamientos, pueden utilizarse en este grupo de pacientes.

Fuerza de la recomendación: débil, a favor

Se dispone de evidencia escasa y de baja a muy baja calidad acerca de las estrategias de tratamiento para los pacientes con psoriasis pustulosa

generalizada, obtenida fundamentalmente de dos metanálisis de estudios observacionales.^{98,99} En función de la información actual, la experiencia del comité de expertos y la disponibilidad de los tratamientos, se sugiere la terapia con ACI, CsA o IXE en este grupo de pacientes.⁵

#12. Para los pacientes con psoriasis palmoplantar, el comité de expertos **sugiere**, en orden preferencial, el uso de ACI, ACI + FOT, MTX, APR y terapias biológicas, con la posibilidad de combinar tratamientos sistémicos o tópicos + sistémicos.

Fuerza de la recomendación: débil, a favor

Para este grupo de pacientes, se dispone de información obtenida de 3 ECA¹⁰⁰⁻¹⁰² y de un metanálisis de 37 estudios (n = 1663).¹⁰³ La evidencia reunida se consideró de calidad baja a muy baja, con limitaciones para la interpretación como consecuencia del diseño de los estudios y de los riesgos de sesgos. En función de la experiencia de los autores y de la información publicada,^{5-7,103} se sugiere la administración de ACI, ACI + FOT, MTX, APR o agentes biológicos en estos pacientes, en dicho orden preferencial.

#13. Para los pacientes con psoriasis del cuello cabelludo, se **recomienda**, en orden preferencial, el uso de APR, MTX y terapias biológicas, con posibilidad de asociación con tratamientos tópicos.

Fuerza de la recomendación: fuerte, a favor

Para esta población de pacientes con psoriasis, se dispone de un subanálisis del estudio BELIEVE en el cual la administración de ADA se asoció con una probabilidad de alcanzar PASI75 en el 77,8 % de los 668 participantes; en el subanálisis, se describió que esta terapia mejoró los síntomas relacionados con el cuero cabelludo (evidencia de baja calidad).¹⁰⁴

Por otra parte, en un ECA en el que se comparó la terapia con ETA vs placebo en pacientes con psoriasis del cuero cabelludo, se informó una reducción media significativamente mayor del *Psoriasis Scalp Severity Index* (PSSI) en el grupo de intervención (evidencia de moderada calidad).¹⁰⁵

Se dispone además de un estudio comparativo en el cual se administró ya sea ADA o bien IFX e incluyó 21 participantes con psoriasis del cuero cabelludo. Se informó una tendencia menor, pero no estadísticamente significativa, para lograr PASI75 entre los pacientes tratados con ADA, por lo cual no fue posible obtener conclusiones definitivas (evidencia de muy baja calidad).¹⁰⁶

Por otra parte, se comparó el tratamiento con APR contra el uso de placebo en un análisis combinado de los 1225 pacientes que participaron de los estudios ESTEEM-1 y ESTEEM-2, que incluyeron un 66,7 % y un 65,5 % de casos de psoriasis de cuero cabelludo moderada a muy severa, respectivamente. En ambos estudios se describió una mejoría significativa del puntaje ScPGA (*Scalp Physician Global Assessment*) a las 16 semanas, que se mantuvo durante el seguimiento de 52 semanas (evidencia de alta calidad).¹⁰⁷

Sobre la base de la evidencia de la reciente bibliografía^{5,7,104-108} y de la experiencia clínica, el comité de expertos recomienda APR, MTX o terapias biológicas para el tratamiento sistémico de estos pacientes.

#14. Para los pacientes con psoriasis ungueal, se **sugiere**, sin orden preferencial, el uso de ACI, APR, MTX y terapias biológicas.

Fuerza de la recomendación: débil, a favor

Se dispone de escasos estudios clínicos acerca de la eficacia de las distintas intervenciones en los pacientes con psoriasis ungueal. En un ECA que incluyó 36 participantes con psoriasis de dicha localización, la administración de ADA se

asoció con una mejoría del 50 % del puntaje NAPSI basal vs 8 % en el grupo de control (evidencia de muy baja calidad).¹⁰⁹ En cuanto a IFX, su eficacia fue evaluada en un ECA en fase III, con posterior cruzamiento, de 50 semanas de duración, en el que participaron 305 pacientes con psoriasis ungueal. Se demostró una mejoría “total” del compromiso de los uñas y una variación favorable del puntaje NAPSI absoluto durante la inducción y el mantenimiento (evidencia de baja calidad).¹¹⁰ La terapia con SEC en pacientes con psoriasis ungueal fue evaluada en un ECA en fase II, en el cual se incluyeron 68 participantes con psoriasis en dicha localización; en el grupo de intervención se informó una mejoría del puntaje NAPSI de 19 % \pm 6,12 %, en comparación con un deterioro del 14,4 % \pm 11,92 % en el grupo de control (evidencia de baja calidad).¹¹¹ Asimismo, la eficacia de UST se reportó en un subanálisis del estudio PHOENIX que incluyó a los 545 participantes con compromiso de las uñas. Se informó que el promedio del puntaje NAPSI mejoró de 4,5 a 2,4 puntos hacia la semana 24 (UST 45 mg) y de 4,4 a 2,2 puntos (UST 90 mg).¹¹²

En relación con APR, en el análisis combinado de los datos de los estudios ESTEEM-1 y ESTEEM-2, la terapia se asoció con una mejoría del puntaje NAPSI basal de entre 43,6 % y 60 % para la intervención. En la semana 16 de tratamiento, la administración se asoció con una probabilidad significativamente mayor de lograr las respuestas NAPSI-50 y ScPGA. Estos resultados se mantuvieron en general después de un año de seguimiento (evidencia de moderada calidad).¹⁰⁷

La indicación de ACI y MTX se fundamenta tanto en la bibliografía internacional^{5,7} como en la experiencia de los autores.

Todos los resultados de seguridad de los estudios evaluados fueron comparables con los informados para la psoriasis de otras localizaciones.^{7,107,109-112}

#15. Para los pacientes con psoriasis invertida, se **sugiere**, sin orden preferencial, el uso de MTX, terapias biológicas o APR.

Fuerza de la recomendación: débil, a favor

No se identificaron ECA comparativos de eficacia entre las distintas estrategias terapéuticas para los pacientes con psoriasis invertida. Se dispone de un metanálisis de 14 estudios en el cual se informó una escasez de estudios de adecuada calidad para establecer recomendaciones terapéuticas, en especial para los tratamientos sistémicos.¹¹³

En función de la experiencia, el comité de expertos sugiere la administración de MTX, agentes biológicos o APR en este grupo de pacientes.

Comentario

Las recomendaciones informadas en esta guía constituyen el resultado de una evaluación detallada de la evidencia mediante la metodología GRADE por parte de un panel de expertos miembros de SOARPSO, representativo de todo el país.

Como en toda guía de práctica clínica, las recomendaciones representan una orientación para el enfoque de los pacientes y no sustituyen el criterio profesional del médico tratante para cada caso individual, que incluirá las opiniones y preferencias del paciente.

Listado de abreviaturas

ACI: acitretina

ADA: adalimumab

APR: apremilast

ATC: *Anatomical, Therapeutic, Chemical (ATC) classification system*

CER: certolizumab pegol

CsA: ciclosporina A

DLQI: *Dermatology Life Quality Index* (índice de calidad de vida en dermatología)

ECA: estudio controlado y aleatorizado

ETA: etanercept

FOT: fototerapias

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*

GUS: guselkumab

IFX: infliximab

IL: interleuquina

IXE: ixekizumab

MTX: metotrexato

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index* (índice de actividad e intensidad de la psoriasis)

PGA: *Physician Global Assessment* (evaluación global del médico)

PSSI: *Psoriasis Scalp Severity Index*

RIS: risankizumab

SC: subcutánea

SEC: secukinumab

TNF-A: factor de necrosis tumoral alfa

UST: ustekinumab

UVB: ultravioleta B

VO: vía oral

Bibliografía

- [1] Gulliver W, Lynde C, Dutz JP, Vender RB, Yeung J, Bourcier M, et al. Think beyond the Skin: 2014 Canadian Expert Opinion Paper on Treating to Target in Plaque Psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2015; 19(1): 22-7.
- [2] Armstrong AW, Siegel MP, Bagel J, Boh EE, Buell M, Cooper KD, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Treatment targets for plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(2): 290-298.
- [3] Smith CH, Jabbar-López ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol*. 2017; 177(3): 628-636.
- [4] Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, 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*. 2015; 29(12): 2277-94.
- [5] Amatore F, Villani AP, Tauber M, et al. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 33(3): 464-483.
- [6] Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(4): 1029-1072.
- [7] Kogan N, Raimondo N, Gusic SE, et al. Latin American Clinical Practice Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis SOLAPSO - Sociedad Latinoamericana de Psoriasis (Latin American Psoriasis Society). *Int J Dermatol*. 2019; 58 Suppl 1: 4-28.
- [8] Atkins D, Best D, Briss PA et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.
- [9] American Academy of Family Physicians. Clinical Practice Guideline Manual. Disponible en: <http://bit.ly/3rgZOOT> (consultado en diciembre de 2020).
- [10] Sistema General de Seguridad Social en Salud (Colombia). Guía de práctica clínica basada en la evidencia para la atención integral de la sífilis gestacional y

congénita, 2014. Disponible en: <https://bit.ly/3pd69J0> (consultado en diciembre de 2020).

[11] Organización Mundial de la Salud. Anatomical, Therapeutic, Chemical (ATC) classification system. Disponible en: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/ (consultado en diciembre de 2020).

[12] Lassus A, Geiger JM. Acitretin and Etretinate in the Treatment of Palmoplantar Pustulosis: A Double-Blind Comparative Trial. *Br J Dermatol*. 1988; 119(6): 755-9.

[13] Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK, et al. Acitretin Improves Psoriasis in to Dose-Dependent Fashion. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 18(4 Pt 1): 655-62.

[14] Pearce DJ, Klinger S, Ziel KK, et al. Low-Dose Acitretin Is Associated with Fewer Adverse Events than High-Dose Acitretin in the Treatment of Psoriasis. *Arch Dermatol*. 2006; 142(8): 1000-4.

[15] Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, et al. Cyclosporine for Plaque-Type Psoriasis. Results of a Multidose, Double-Blind Trial. *N Engl J Med*. 1991; 324(5): 277-84.

[16] Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol*. 2003; 120(2): 211-6.

[17] Colombo DN, Cassano G, Altomare A, et al. Psoriasis Relapse Evaluation with Week-End Cyclosporine A Treatment: Results of to Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010; 23(4): 1143-52.

[18] National Institute for Health and Care Excellence. Psoriasis: assessment and management. Clinical guideline [CG153]. Publicada el 24.10.2012. Última actualización: 01.09.2017 (consultada en diciembre de 2020).

[19] Ellis CN, Fradin MS, Hamilton TA, et al. Duration of Remission during Maintenance Cyclosporine Therapy for Psoriasis. Relationship to Maintenance Dose and Degree of Improvement during Initial Therapy. *Arch Dermatol*. 1995 Jul; 131(7): 791-5.

[20] Meffert H, Bräutigam M, Färber L, et al. Low-Dose (1.25 mg/kg) Cyclosporin A: Treatment of Psoriasis and Investigation of the Influence on Lipid Profile. *Acta Derm Venereol*. 1997; 77(2): 137-41.

- [21] Oglesby A, Shaul AJ, Pokora T, et al. Adverse Event Burden, Resource Use, and Costs Associated with Immunosuppressant Medications for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review. *Int J Rheumatol*. 2013; 2013: 347520.
- [22] Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23 Suppl 2: 1-70 [erratum en *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24(1): 117-8].
- [23] Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs methotrexate vs placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008; 158: 558–566.
- [24] Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Risk of liver injury among methotrexate users: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 45: 156–162.
- [25] Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008; 58(1): 73-81.
- [26] Revicki D, Willian MK, Saurat JH, et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from to 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008; 158(3): 549-57.
- [27] Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008; 158(3): 558-66.
- [28] Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, et al. The Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from to Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol*. 2010; 37(4): 299-310.

- [29] Kimball AB, Bensimon AG, Guerin A, et al. Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Am J Clin Dermatol*. 2011; 12(1): 51-62.
- [30] Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58(1): 106-15.
- [31] Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55(4): 598-606.
- [32] Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 2011(2): CD008794.
- [33] Blauvelt A, Reich K, Lebwohl M, et al. Certolizumab pegol for the treatment of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: pooled analysis of week 16 data from three randomized controlled trials. *JEADV* 2019; 33: 546–552.
- [34] Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaci D 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; 79: 302–14.e6.
- [35] Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C 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; 79: 266–276.e5.
- [36] Sofen H, Smith S, Matheson RT, et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1032-1040.
- [37] Zhuang Y, Calderon C, Marciniak SJ Jr, et al. First-in-human study to assess guselkumab (anti-IL-23 mAb) pharmacokinetics/safety in healthy subjects and

patients with moderate-to-severe psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72: 1303-1310.

[38] Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, et al. A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2015; 373: 136-144.

[39] Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, 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; 76: 405-417.

[40] Reich K, Armstrong AW, Foley P, 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; 76: 418-431.

[41] Tao XB, Huang YQ, Zhou YH, et al. Efficacy and safety of guselkumab for the treatment of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A metaanalysis of randomized clinical trials. *Trop J Pharm Res.* 2020; 19(2): 434.

[42] Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2016; 375(4): 345-56.

[43] Tada Y, Watanabe R, Noma H, et al. Short-term effectiveness of biologics in patients with moderate-to -severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *J Dermatol Sci.* 2020; 99(1): 53-61.

[44] Yamada A, Wang J, Komaki Y, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of new onset IBD with the use of anti-interleukin-17 agents. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 50(4): 373-385.

[45] Ohtsuki M, Fujita H, Watanabe M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from the SustalMM phase 2/3 trial. *J Dermatol.* 2019; 46(8): 686-694.

[46] Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, 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. *Lancet*. 2018; 392(10148): 650-661.

[47] Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014; 371(4): 326-38.

[48] Ohtsuki M, Morita A, Abe M, 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; 41(12): 1039-46.

[49] Van de Kerkhof PCM, Griffiths CEM, Reich K, et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75(1): 83-98.e4.

[50] Igarashi A, Kato T, Kato M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from to phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol*. 2012; 39(3): 242-52.

[51] Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, to human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from to randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008; 371(9625):1675-84.

[52] Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, to human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from to randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008; 371(9625): 1665-74.

[53] Zhu X, Zheng M, Song M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from to phase 3 clinical trial (LOTUS). *J Drugs Dermatol*. 2013; 12(2):166-74.

[54] Tsai TF, Ho JC, Song M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate to-severe psoriasis: to phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci*. 2011; 63(3): 154-63.

- [55] Papp K A, Griffiths CEM, Gordon K, et al. Long-Term Safety of Ustekinumab in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Final Results from 5 Years of Follow-Up. *Br J Dermatol*. 2013; 168(4): 844-54..
- [56] Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003; 139(12): 1627-32; discussion 1632.
- [57] Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, et al. Patient-Reported Outcomes of Psoriasis Improvement with Etanercept Therapy: Results of a Randomized Phase III Trial. *British Journal of Dermatology* 2005; 153(6): 1192-99.
- [58] Micali G, Wilsmann-Theis D, Mallbris L, et al. Etanercept reduces symptoms and severity of psoriasis after cessation of cyclosporine therapy: results of the SCORE study. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95(1): 57-61.
- [59] Carrascosa JM, Rebollo F, Gómez S, et al. Effects of Etanercept on the Patient-Perceived Results (PROs) in Patients with Moderate-To-Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *J Dermatolog Treat*. 2018; 29(8): 806-811.
- [60] Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006; 154:1161-8.
- [61] Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56:31.e1-15.
- [62] Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005; 366:1367-74.
- [63] Torii H, Nakagawa H, Japanese Infliximab Study. 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; 59: 40-9.

- [64] Yang HZ, Wang K, Jin HZ, 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; 125:1845-51.
- [65] Reich K, Gooderham M, Green L, 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.* 2017; 31(3): 507-517.
- [66] Crowley J, Thaçi D, Joly P, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥ 156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77(2): 310-317.e1.
- [67] Paul C, Cather J, Gooderham M, 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; 173(6): 1387-99.
- [68] Sbidian E, Chaimani A, Afach S, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; 1: CD011535.
- [69] Shavit E, Shear NH. An update on the safety of apremilast for the treatment of plaque psoriasis. *Expert Opin Drug Saf.* 2020; 19(4): 403-408.
- [70] Boztepe G, Karaduman A, Sahin S, et al. Maintenance narrow-band UVB for psoriasis. The effect of maintenance narrow-band ultraviolet B therapy on the duration of remission for psoriasis: a prospective randomized clinical trial. *International Journal of Dermatology* 2006; 45: 245–250.
- [71] Gottlieb AB, Langley RG, Philipp S, et al. Secukinumab Improves Physical Function in Subjects With Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Two Randomized, Phase 3 Trials. *J Drugs Dermatol.* 2015; 14(8): 821-33.
- [72] Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73(3): 400-9.

- [73] Bagel J, Nia J, Hashim PW, et al. Secukinumab is Superior to Ustekinumab in Clearing Skin in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis (16-Week CLARITY Results). *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018; 8(4): 571-579.
- [74] Bagel J, Blauvelt A, Nia J, et al. Secukinumab maintains superiority over ustekinumab in clearing skin and improving quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis: 52-week results from a double-blind phase 3b trial (CLARITY). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May 4. doi: 10.1111/jdv.16558 [Ahead of print].
- [75] Paul C, Griffiths CEM, van de Kerkhof PCM, et al. Ixekizumab provides superior efficacy compared with ustekinumab over 52 weeks of treatment: Results from IXORA-S, a phase 3 study. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(1): 70-79.e3.
- [76] Diels J, Thilakarathne P, Cameron C, et al. Adjusted treatment COMPARisons between guselkumab and ustekinumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: the COMPASS analysis. *Br J Dermatol*. 2020; 183(2): 276-284.
- [77] Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2017; 376(16): 1551-1560.
- [78] Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2015; 373: 136-144.
- [79] Reich K, Gooderham M, Thaçi D, 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. *The Lancet* 2019; 394(10198): 576-86.
- [80] Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, 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*. 2020 Jun 28. doi: 10.1111/bjd.19341. Online ahead of print.
- [81] Raimondo N, Echeverría C, Stengel F, et al. Biosimilares: consenso de expertos de la Sociedad Latinoamericana de Psoriasis (SOLAPSO) en Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2018; 78: 272-81.
- [82] Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity

of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017; 176(4): 928-938.

[83] Papp K, Bachelez H, Costanzo A, et al. Clinical similarity of biosimilar ABP 501 to adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *JAAD* 2017; 76(6): 1093-1102.

[84] Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al; NOR-SWITCH study group. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017; 389(10086): 2304-2316.

[85] van Marum RJ. Underrepresentation of the elderly in clinical trials, time for action. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86:2014–2016.

[86] Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 189–194.

[87] Chiricozzi A, Pavlidis A, Dattola A, et al. Efficacy and safety of infliximab in psoriatic patients over the age of 65. *Expert Opin Drug Saf.* 2016; 15(11): 1459-1462.

[88] Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, et al. Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 379–384.

[89] Grozdev IS, Van Voorhees AS, Gottlieb AB, et al. Psoriasis in the elderly: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 537–545.

[90] Militello G, Xia A, Stevens SR, et al. Etanercept for the treatment of psoriasis in the elderly. *J Am Acad Dermatol.*2006; 55: 517–519.

[91] Chevillotte-Maillard H, Ornetti P, Mistrih R, et al. Survival and safety of treatment with infliximab in the elderly population. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 695–696.

- [92] Busquets N, Carmona L, Suris X. Systematic review: safety and efficacy of anti-TNF in elderly patients. *Reumatol Clin*. 2011; 7: 104–112.
- [93] Bogas M, Leandro MJ. Biologic therapy and pregnancy: a systematic literature review. *Acta Reumatol Port* 2011; 36: 219–232.
- [94] Yiu ZZ, Griffiths CE, Warren RB. Safety of biological therapies for psoriasis: effects on reproductive potential and outcomes in male and female patients. *Br J Dermatol* 2014; 171: 485–491.
- [95] Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 459–477.
- [96] Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, et al. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70(9): 1399-1407.
- [97] Reynolds KA, Pithadia DJ, Erica B Lee EB, et al. A systematic review of treatment strategies for erythrodermic psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2019; 1-7. doi: 10.1080/09546634.2019.1689228. [Ahead of print].
- [98] Levin EC, Debbaneh M, Koo J, et al. Biologic therapy in erythrodermic and pustular psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 342–354.
- [99] Falto-Aizpurua LA, Martin-Garcia RF, Carrasquillo OY, et al. Biological therapy for pustular psoriasis: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2020; 59(3): 284-296.
- [100] Kolalapudi SA. Efficacy of low-dose acitretin in palmoplantar psoriasis. *JAAD* 2018; 79(3): AB124.
- [101] Sezer E, Erbil AH, Kurumlu Z, et al. Comparison of the efficacy of local narrow band ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy versus psoralen plus ultraviolet A (PUVA) paint for palmoplantar psoriasis. *J Dermatol*. 2007; 34(7): 435-40.
- [102] Bissonnette R, Haydey R, Rosoph LA, et al. Apremilast for the treatment of moderate-to-severe palmoplantar psoriasis: results from a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(3):403-410.
- [103] Obeid G, Do G, Kirby L, et al. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 1(1): CD011628.

- [104] Thaci D, Unnebrink K, Sundaram M, et al. Adalimumab for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis: Subanalysis of Effects on Scalp and Nails in the BELIEVE Study. *JEADV* 2015; 29(2): 353–60.
- [105] Bagel J, Lynde C, Tying S, et al. Moderate to Severe Plaque Psoriasis with Scalp Involvement: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Withtrolled Study of Etanercept. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012; 67(1): 86–92.
- [106] Noda S, Mizuno K, Adachi M. Treatment effect of adalimumab and infliximab in Japanese psoriasis patients: results in a single community-based hospital. *J Dermatol.* 2012; 39(3): 265-8.
- [107] Rich P, Gooderham M, Bachelez H, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74(1): 134-42.
- [108] Puig L, Ribera M, Hernanz JM, et al. Treatment of scalp psoriasis: review of the evidence and Delphi consensus of the Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101: 827–846.
- [109] Leonardi C, Langley RG, Papp K, et al. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Dermatol.* 2011; 147(4): 429-36.
- [110] Rich P, Griffiths CEM, Reich K, et al. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(2): 224-31.
- [111] Paul C, Reich K, Gottlieb AB, et al. Secukinumab improves hand, foot and nail lesions in moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, regimen-finding phase 2 trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28(12): 1670-5.
- [112] Rich P, Bourcier M, Sofen H, et al. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol.* 2014; 170(2): 398-407.

[113] Reynolds KA, Pithadia DJ, Lee EB, et al. Treatments for inverse psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2019; 1-8.