



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Psoriasis: Causas, síntomas y tratamiento

Psoriasis: Causes, symptoms and treatment

Autor: Ángel Luis Guerrero Sotelo

Director/es: Juan Carlos Villegas Sordo

Facultad de Medicina
Santander, 2018

ÍNDICE

<u>RESUMEN (Abstract)</u>	4
--	---

ANATOMÍA DE LA PIEL

-Generalidades	5
-Histología	6
Queratinocitos.....	7
Melanocitos.....	7
Células de Langerhans.....	7
Células de Merkel.....	8
-Epidermis	8
Capa basal.....	9
Capa Espinosa.....	9
Capa Granulosa.....	9
Capa Córnea.....	9
Proceso de queratinización.....	9
-Unión dermo-epidérmica	10
-Dermis	
Dermis superficial.....	10
Dermis profunda.....	11
-Anejos cutáneos	
Pelo.....	11
Glándulas sebáceas.....	12
Glándulas sudoríparas.....	12
Glándulas apocrinas.....	13
Uñas.....	13
-Vascularización	13
-Inervación	14
-Grasa subcutánea	14

PSORIASIS

DESCRIPCIÓN	15
EPIDEMIOLOGÍA	19
ETIOPATOGENIA	
-Causas.....	19
-Factores genéticos.....	22
-Factores ambientales.....	23

CLÍNICA	
-Manifestaciones.....	23
-Comorbilidades.....	25
DIAGNÓSTICO.....	26
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	27
TRATAMIENTO	
-Tópico.....	27
-Fototerapia.....	29
-Sistémico.....	29
-Biológico.....	30
-Nuevos tratamientos.....	36
CONCLUSIONES.....	37
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>.....	38

ABSTRACT

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica multisistémica, de causa desconocida, con afectación predominante de piel y articulaciones e importantes comorbilidades. Además de la dimensión física de la psoriasis también se deben tener en cuenta los efectos negativos de la enfermedad en el aspecto psicológico y emocional del paciente, con interferencia en el funcionamiento social y las relaciones personales. Las manifestaciones clínicas son la base del diagnóstico, y rara vez se necesita una biopsia cutánea. La psoriasis no tiene cura definitiva pero los avances en el conocimiento de sus complejos mecanismos fisiopatológicos han permitido el desarrollo de nuevos tratamientos que suponen una mejora sustancial en el curso de la enfermedad. Es necesario un conocimiento exhaustivo de estas nuevas terapias, con atención individualizada y manejo de los efectos secundarios. Para las formas leve a moderada de psoriasis los fármacos tópicos siguen siendo la primera línea de tratamiento, incluyendo corticoesteroides o análogos de la vitamina D3. Las formas más severas requieren terapia sistémica. Así mismo los fármacos biológicos suponen hoy en día una prometedora vía de tratamiento eficaz, en continua actualización y demostrando una notable utilidad en el control de la sintomatología psoriásica.

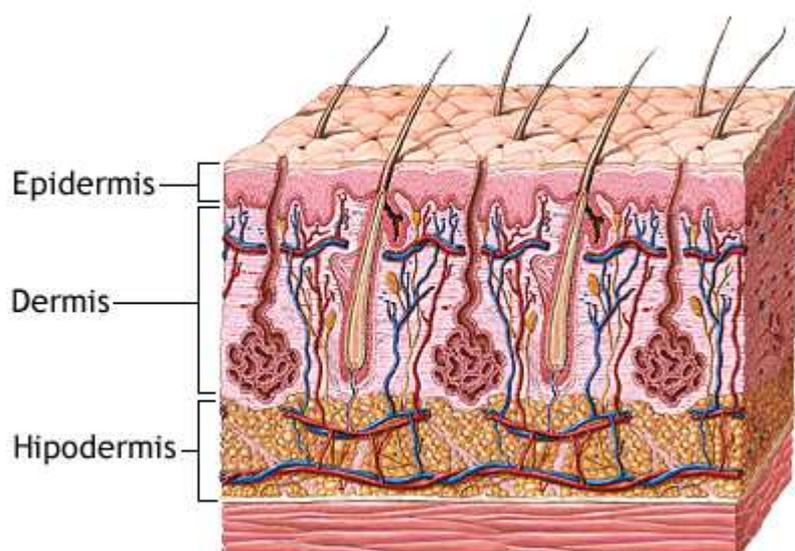
Psoriasis is a chronic multisystem inflammatory disease, whose cause is unknown, with mainly skin and joint entanglement as well as severe comorbidities. Besides physical dimensions of psoriasis we have to consider the extensive psychosocial and emotional effect on patients, along with disruption in social functioning and relationships. Clinical symptoms represent the basis of diagnosis, and a skin biopsy is rarely needed. Psoriasis has not a definitive cure but new advances in knowledge of its pathophysiological mechanisms have allowed the development of new treatments, which represent a significant improvement in the course of symptoms. It is necessary an exhaustive knowledge of this new therapies, applying individualized attention and management of side effects. For mild to moderate disease, first-line treatment involves topical therapies including corticosteroids or vitamin D3 analogues. Severe forms require systemic therapy. Likewise biological drugs involve nowadays a promising way of effective treatment, in continuous update and showing an important usefulness in the management of psoriatic symptoms.

KEYWORDS: psoriasis, biological therapy, new treatments

PIEL

ANATOMÍA. GENERALIDADES

La piel, también conocida como sistema tegumentario, es el órgano de mayor tamaño del cuerpo, ocupando una superficie de aproximadamente 2 metros cuadrados en el ser humano. Su espesor es variable y oscila desde los 0,5 mm en los párpados hasta los 4 mm en los talones. Tiene un peso aproximado de unos 5 Kg. Su función principal es la de actuar como barrera protectora aislando a nuestro organismo, protegiéndolo y contribuyendo a mantener íntegras sus estructuras [1]. Además de actuar como barrera física la piel interviene en otras muy diversas funciones, tales como la termorregulación, la impermeabilización, la absorción de radiaciones ultravioleta, la producción de vitamina D, la protección contra microorganismos patógenos, la defensa inmunológica del organismo y la detección de estímulos neurosensoriales. [1] [2]



ADAM.

Figura 1. Esquema de la estructura en capas de la piel.

La piel lleva a cabo diversas funciones :

-Función de protección frente a radiaciones, gracias a células denominadas melanocitos, que contienen melanina en el interior de su citoplasma. Tenemos 2 tipos de melanina: la melanina con la que nacemos y la melanina que se forma después (facultativa). La exposición solar provoca un engrosamiento de la piel y una pigmentación cutánea en la que los carotenoides son fundamentales.

-Función eléctrica: la sequedad de la piel hace que, desde el punto de vista de la conductividad, sea mala conductora.

-Función química y microbiológica: La piel presenta un manto ácido neutralizante y una capa de células muertas que ofrecen protección frente a

microorganismos, función en la que también intervienen la secreción sebácea y sudorípara. Del mismo modo las denominadas células de Langerhans y los linfocitos ofrecen protección frente a agresiones externas. El papel de los linfocitos resulta fundamental en la función de protección, y su presencia también implica que puedan aparecer linfomas cutáneos.

-Función térmica, con una respuesta al frío en la cual se producen vasoconstricción, contracción de los músculos piloerectores (que actúan como función de bolsa de aire, en lo que se denomina horripilación), escalofríos y aumento del metabolismo. Del mismo modo la piel ofrece una respuesta al calor al producirse vasodilatación, aumento de la sudoración (con la consecuente evaporación y enfriamiento), al tiempo que existe una disminución del metabolismo.

-Función metabólica: Debido a los importantes acúmulo de grasa subcutánea, las reservas de glucógeno o la producción de **vitamina D**. La piel es también un órgano adaptado a la detección de estímulos sensitivos, actúa como carácter sexual secundario y tiene una importante utilidad forense. [1] [2] [3] [4]

Desde un punto de vista embriológico la piel deriva del ectodermo (la epidermis y los anejos cutáneos), del mesodermo (la dermis y el tejido subcutáneo) y del neuroectodermo (los nervios y los melanocitos).

HISTOLOGÍA

Histológicamente la piel se compone básicamente de tres capas (Figuras 1 y 3): **Epidermis**, que es la más superficial, **Dermis**, por debajo de la anterior da soporte a la epidermis, e **Hipodermis** que se sitúa más profundamente. En la piel también están presentes los anejos cutáneos, como son pelos, uñas, glándulas sebáceas y sudoríparas. [2] [3]

La **epidermis** está formada por un epitelio poliestratificado plano queratinizado del que surgen los folículos pilosebáceos, las glándulas apocrinas, las glándulas sudoríparas ecrinas y las uñas.

La **dermis** está compuesta por una sustancia fundamental más un componente fibroso, formado principalmente por colágeno y elastina, en el que se encuentran inmersos los elementos celulares, constituyentes de la propia dermis, así como los vasos sanguíneos, los linfáticos y los nervios.

La **hipodermis** o tejido celular subcutáneo está formada por tejido adiposo blanco, tejido conectivo, vasos, nervios y glándulas sudoríparas.

La estructura de la piel presenta una variación regional marcada, pudiendo dividirse en dos tipos desde el punto de vista macroscópico:

- Piel lampiña (palmas y plantas)
- Piel pilosa (resto de la superficie cutánea)

La densidad del pelo es máxima en la cabeza, las axilas y la región pubiana, así como en la cara en los varones. Las glándulas sebáceas son especialmente numerosas en la cara y en la nariz, mientras que las glándulas ecrinas presentan su mayor densidad en las palmas y las plantas [4].

EPIDERMIS

TIPOS CELULARES

Los tipos celulares principales que se encuentran en la piel son: [2] [4]

- Queratinocitos
- Melanocitos
- Células de Langerhans
- Células de Merkel

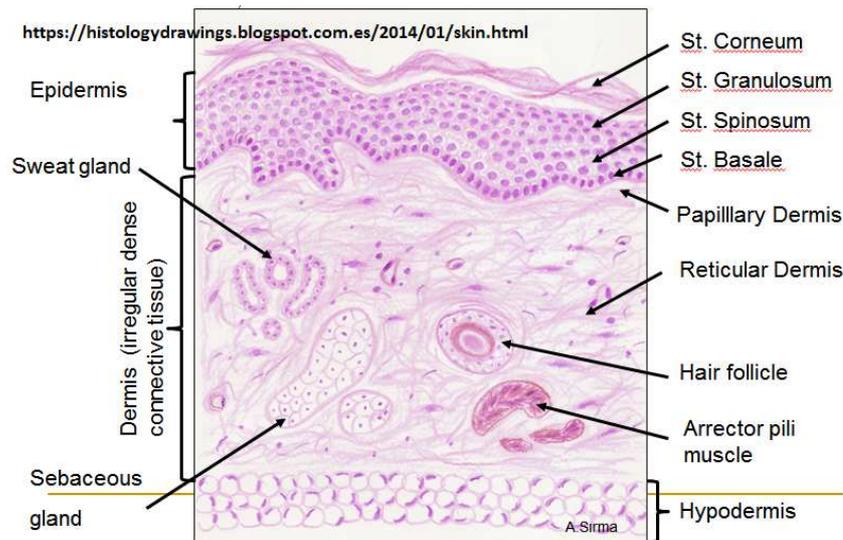


Figura 2. Dibujo de la piel que muestra sus 3 capas y los diferentes estratos de la epidermis.

Queratinocitos

Son las células más abundantes de la epidermis, representando hasta el 80% del total, constituyendo la capa más superficial de la piel. Contienen una proteína muy dura que se llama queratina. Estas células se originan en el estrato epidérmico basal y migran al estrato córneo, la parte más externa, donde se aplanan perdiendo sus núcleos.

Las dos principales funciones de los queratinocitos son:

- Producir queratina, la principal proteína estructural de la epidermis.
- Participar en la barrera contra el agua en la epidermis.

Melanocitos

Son células dendríticas, procedentes de la cresta neural. Se localizan exclusivamente a lo largo de la capa basal de la epidermis. No presentan tonofilamentos ni citoesqueleto, ni desmosomas. Tienen melanosomas (gránulos electrodensos), de morfología oval y estructura interna laminada que deja de evidenciarse cuando se acumula pigmento en su interior en los

melanosomas maduros. Los gránulos de melanina se transfieren mediante los procesos dendríticos a los queratinocitos adyacentes, donde son fagocitados activamente.

Unidad melanocitaria-epidérmica: Al conjunto de queratinocitos relacionados con un melanocito (36Q x 1M) se le denomina Unidad melano-epidérmica

Además de servir como pigmento de piel y pelo, la melanina protege a los queratinocitos de la epidermis y a las estructuras subyacentes de la acción lesiva de la radiación ultravioleta [5].

Los melanocitos aparecen como células claras a la tinción con H&E y su citoplasma contiene melanina, que se identifica mediante técnicas de tinción argéntica como la reacción de Fontana-Masson o mediante la DOPA-reacción. Los melanosomas, en los que se produce la síntesis de melanina, son ricos en tirosinasa y presumiblemente se originan en el aparato de Golgi.

Los melanocitos tienen distinta proporción en la piel: van desde 1/4 en la cara hasta 1/10 en otras regiones menos fotoexpuestas.

Células de Langerhans

Células dendríticas. Proceden de la médula ósea (M.O.) Representan el 4% de las células epidérmicas. Se localizan en las capas suprabasales de la epidermis, aunque también pueden encontrarse en la dermis. Su función es actuar como células presentadoras de antígeno (CPA), por tanto se implican en la función inmunológica.

No presentan desmosomas ni tonofilamentos, lo que les diferencia de los queratinocitos, pero tampoco melanosomas, lo cual les diferencia de los melanocitos. La célula de Langerhans presenta típicamente un núcleo lobulado y un citoplasma claro, que contiene los característicos gránulos de Birbeck en forma de bastón o raqueta con una estriación en el mango muy peculiar.

Células de Merkel

Son muy escasas. Actúan como receptores táctiles, de presión. Son muy escasas. Se localizan en la capa basal de la epidermis y también en dermis, principalmente en labios, cavidad oral, folículo piloso y pulpejo de los dedos (discos táctiles)

Contienen filamentos de citoqueratina 20 y gránulos con neuropéptidos. En la epidermis se asocian a terminaciones nerviosas, y en la dermis a células de Schwann como parte de fibras mielínicas implicadas en la percepción táctil. A veces dan merkelomas, son tumores infrecuentes pero con un pronóstico infausto [5].

CAPAS DE LA EPIDERMIS

La epidermis está formada por 5 capas (Figuras 2 y 3): basal, espinosa, granulosa, córnea y lúcida (en palmas y plantas) [2] [4].

Structure of the Epidermis

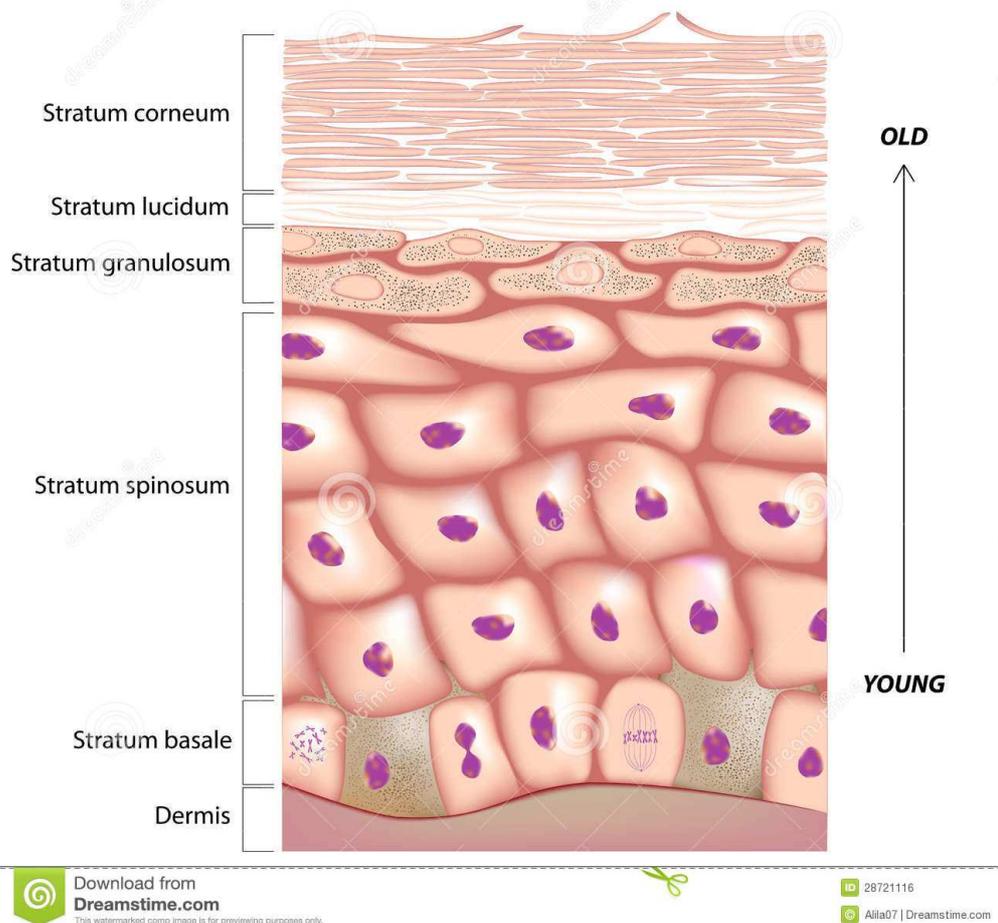


Figura 3. Dibujo que muestra los distintos estratos de la epidermis.

Capa Basal

Está formada por una sola hilera de células cuboidales, unidas entre sí por desmosomas, sobre los que se insertan tonofilamentos de queratina. Por su parte inferior está provista solo de hemidesmosomas y reposa sobre la membrana basal.

La capa de células basales constituye el estrato germinativo de la epidermis en condiciones normales, y después de cada división un 50% de la población celular resultante contribuye al desarrollo de la epidermis y asciende hasta ser eliminada con la descamación de la capa cornea al cabo de unos 60 días. La otra mitad restante constituirá el “pool” de reserva de células de la capa basal.

Capa espinosa o de Malpigio

Constituida por 3-10 líneas de células poligonales que se aplanan paulatinamente hacia la superficie. La denominación de esta capa procede del aspecto espinoso de las células, que representa un artefacto histológico que se produce por la retracción del borde celular, manteniéndose la cohesión celular por las uniones intercelulares mediante desmosomas [5].

La capa espinosa contiene, además, estructuras ovales laminadas que se conocen como gránulos lamelares o cuerpos de Odland, recubiertos por una membrana bicapa y que contienen láminas paralelas orientadas siguiendo el eje menor del gránulo.

Capa granulosa

Formada por 1-4 hileras de células aplanadas que contienen gránulos de queratohialina (partículas amorfas no recubiertas de membrana). Aspecto de vidrio esmerilado.

Capa córnea

Se compone de 15-25 células aplanadas (hasta más de cien en plantas y palmas), desprovistas de núcleos, que contienen tonofibrillas embebidas en una matriz amorfa y se caracterizan por engrosamiento de la membrana citoplasmática. Queratinas unidas por filagrina.

Los espacios intercelulares contienen material lipídico (probablemente derivado de los cuerpos de Odland), que funciona como cemento intercelular. Impide la pérdida de líquidos orgánicos y la entrada de agua a través de la piel.

Proceso de la queratinización

El proceso de queratinización implica aumento de tonofibrillas, aumento de queratina y disminución de las organelas citoplasmáticas.

Conforme se produce la diferenciación y migración de las células a partir de la capa basal, se sintetizan queratinas de peso molecular creciente, que se agrupan, formando pares constituidos por una queratina ácida y una queratina básica. Los genes que codifican a estas queratinas se localizan en los cromosomas 17 y 12 respectivamente. La presencia de mutaciones en estos genes da lugar a diversas enfermedades agrupadas bajo el término de enfermedades de las queratinas.

Los gránulos de queratohialina están formados por una proteína rica en histidina denominada profilagrina, que se convierte enzimáticamente en la filagrina en la capa córnea, y determina la agregación de los filamentos de queratina. La capa córnea impide la pérdida de líquidos orgánicos y la entrada de agua a través de la piel [1] [5].

Mutaciones en algunos de los cromosomas implicados en la queratinización dan lugar a la ictiosis y el feto en arlequín.

ESTRUCTURAS DE UNIÓN. UNIÓN DERMOEPIDÉRMICA

Los **desmosomas** son botones que unen células y forman las espinas que caracterizan la capa que lleva su nombre. Una placa densa conecta con otra a través de cadherinas que se fijan a los filamentos de queratina del citoesqueleto de las células. Autoanticuerpos en dermatosis ampulares autoinmunes van dirigidos a las proteínas que conforman los desmosomas (desmoplaquina, placoglobina, desmogleina, desmocolina) [2].

La **unión dermoepidérmica** presenta las siguientes capas al microscopio:

- Membrana celular del polo basal de los queratinocitos basales que contienen los hemidesmosomas.
- Membrana basal propiamente dicha (PAS+)
- Lamina lucida
- Lamina densa
- Región por debajo de la lámina densa (con fibrillas de anclaje y haces de microfibrillas de colágeno → haces VII).
- Lámina densa de colágeno tipo V.

DERMIS [2] [3] [5]

Constituye el sostén de la epidermis. Está formada por un **componente fibroso** que contiene elastina y colágeno (tipos I,III,VII), y por una **sustancia fundamental amorfa (SFA)** con mucopolisacáridos hidratados (como glucosaminoglicanos, ácido hialurónico o condritín sulfato). A ellos se suma un **componente celular** con fibroblastos y células inflamatorias como mastocitos o linfocitos, **anejos epidérmicos** y **estructuras vasculo-nerviosas**.

Capas de la dermis:

- **Dermis papilar o superficial**

- Limita superiormente con la epidermis.
- Fibras delgadas, perpendiculares a la superficie.

- **Dermis reticular o profunda**

- Formadas por haces de colágeno más densos que los de la papilar.
- Fibras gruesas paralelas a la superficie.

HIPODERMIS

-La hipodermis también se denomina tejido celular subcutáneo, y sus funciones principales son ayudar a conservar la temperatura corporal, proporcionar forma a los contornos corporales y dar movilidad a toda la piel. Sus fibras colágenas y elásticas se conectan directamente con las de la dermis. Los tipos de células presentes en la hipodermis incluyen células adiposas, pues la hipodermis comprende un importante depósito de grasa, fibroblastos y también macrófagos.

ANEJOS CUTÁNEOS [2] [4]

Los anejos cutáneos (Figura 4) se originan a partir de pequeñas yemas de células epidérmicas de la capa basal que se introducen en la dermis. Existen dos tipos de gérmenes anexiales:

-Germen epitelial primario: inicia su formación al tercer mes de gestación en las cejas, labio superior y cuero cabelludo y que da origen al folículo piloso, la glándula sebácea y la glándula sudorípara apocrina.

-Germen de las glándulas sudoríparas ecrinas.

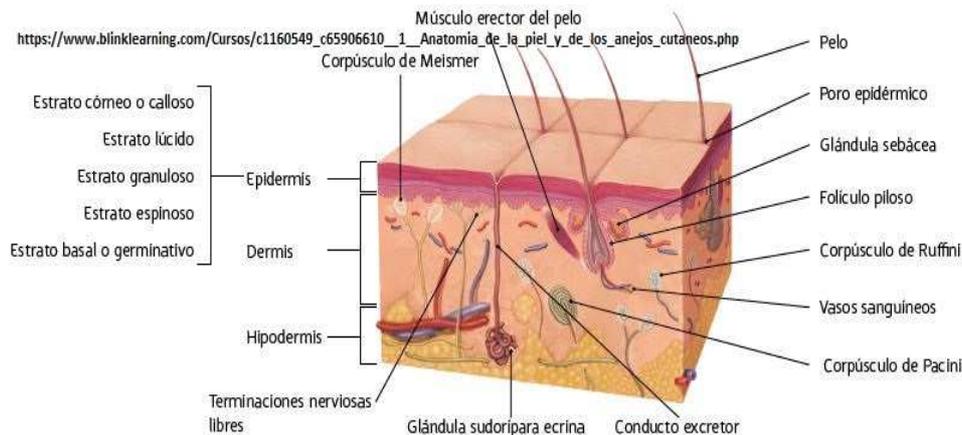


Figura 4. Disposición de los diferentes anejos cutáneos.

Pelo

El folículo piloso se desarrolla como una **invaginación** oblicua o curva de células **hacia la dermis o la grasa subcutánea**. Lo erecta el músculo erector papilar. Cuando está totalmente formado el folículo piloso se compone de tres regiones:

-Folículo inferior o **raíz**: desde el bulbo a la inserción del músculo piloerector

-**Itsmo**: desde músculo piloerector hasta el folículo sebáceo

-**Infundíbulo**: desde conducto sebáceo hasta superficie epidérmica

Todo el tegumento está recubierto de pelo a excepción de las palmas, las plantas, la cara lateral de los dedos y las semimucosas (cara interna del prepucio, glande y cara interna de los genitales femeninos externos).

Morfológicamente distinguimos tres tipos de pelo:

- Lanugo o vello fetal
- Vello fino y sin médula
- Pelo terminal, más grueso, pigmentado y con médula.

Periodos cíclicos de crecimiento. Están divididos en tres fases:

-**Anágena**: crecimiento activo. El 90% del pelo de la cabeza está en esta fase.

-**Catágena**: fase de involución capilar.

-**Telógena**: fase de reposo.

La duración del ciclo y el porcentaje de folículos que se encuentran en cada fase depende de las regiones corporales. Los andrógenos hacen crecer el pelo, excepto en la cabeza. La velocidad del crecimiento del pelo varía según la región corporal, por ejemplo en las pestañas crece rápido, en las cejas a una velocidad intermedia y en la cabeza más lentamente.

El pelo es un **receptor táctil**, representa un **carácter sexual secundario**, y es muy importante en la **regeneración epidérmica** consecuencia de quemaduras o úlceras: pueden regenerarse a partir del folículo piloso, que está situado profundamente.

Glándulas sebáceas (holocrinas)

Estas glándulas secretan **sebo**, compuesto por una mezcla de triglicéridos, ésteres de colesterol y escualeno. Son prominencias laterales de la vaina externa del folículo piloso. Se desarrollan y se hacen activas durante y después de la pubertad, **en relación con los estímulos hormonales**. Los bebés suelen tener la piel seca. Drenan generalmente al pelo. Todas drenan en su folículo piloso excepto las glándulas de Meibomio y Montgomery que drenan libremente, directamente a la epidermis, como es el caso de los párpados, glándula, pezón o labios [3].

Las glándulas sebáceas se localizan en cara, cuero cabelludo, periné y línea media de la espalda.

Glándulas sudoríparas (ecrinas)

También se encuentran difusamente localizadas en todo el tegumento, predominando en manos, pies, axilas y frente. No se encuentran en las mucosas. La glándula tiene una parte secretora (formada por una capa externa de células mioepiteliales y una capa interna de células secretoras) y otra excretora (capa doble de células basófilas cuboidales). El sudor **regula la temperatura**, y se encuentra bajo control de fibras nerviosas simpáticas posganglionares colinérgicas.

La sudoración responde a estímulos térmicos, nerviosos y gustativos. Hay diferentes tipos de sudoración controladas por diferentes vías nerviosas, como es la sudoración por calor en axilas y tronco (**sistema hipotalámico**), la sudoración en las manos por nervios (**sistema límbico**) o la sudoración en la cara tras una comida copiosa.

Histológicamente puede distinguirse un ovillo secretor, el conducto dérmico enrollado, un conducto dérmico recto y un conducto intraepidérmico enrollado.

Glándulas apocrinas

Se localizan principalmente en axilas, periné y pezones, es decir, regiones anogenital y axilar. Se cree que la función es liberación de feromonas. Es una **secreción por decapitación**: se pierde parte del citoplasma de la célula.

Uñas

Al igual que los folículos pilosebáceos, las uñas se forman por una invaginación de la epidermis en la región dorsal de las últimas falanges, dando lugar a la formación de una estructura dura y muy adherente que se denomina lamina ungueal.

La **matriz ungueal** está recubierta por el pliegue ungueal proximal, que se continúa en sus márgenes con los pliegues laterales. Por encima de la porción proximal se localiza un delgado pliegue o **eponiquio** que tapa de forma parcial o total la lúnula; está correspondiente a la porción distal de la matriz ungueal. La cara inferior del borde libre de la uña se continúa con el hiponiquio o epidermis engrosada subyacente. La lámina ungueal descansa sobre un lecho ungueal vascularizado que se continúa con la matriz ungueal. La queratinización de la matriz y el lecho ungueal se produce **en ausencia de capa granulosa, al igual que ocurre en el pelo**.

La **cutícula** protege de las infecciones bacterianas. El **tendón del extensor** abraza la matriz ungueal y aprovechando el recorrido da unas pequeñas fibrillas al periostio de la falange distal. Así, en la psoriasis, cuando hay patología que afecta a las uñas, también se puede afectar el tendón, y el periostio.

Un melanoma o un mucocele pueden ser patologías que afecten a la uña [2] [4].

VASCULARIZACIÓN

La piel recibe su vascularización a partir de vasos sanguíneos localizados en la grasa subcutánea, de los que surgen dos plexos vasculares, unidos por vasos intercomunicantes.

-Plexo vascular profundo: en la interfase entre dermis y grasa subcutánea

-Plexo vascular superficial: en la cara superficial de la dermis reticular

En las regiones acras se encuentran las anastomosis arteriovenosas especializadas (**canales de Sucquet-Hoyer**), que permiten la derivación del flujo sanguíneo de la dermis superficial.

El flujo sanguíneo es extremadamente importante en la **termorregulación**; el pánículo adiposo tiene una función aislante del frío, mientras que al aumentar la temperatura ambiente se produce una vasodilatación que da lugar a una pérdida de calor por irradiación y a un

aumento de secreción de las glándulas sudoríparas eccrinas, cuya evaporación enfría la superficie de la piel, con la consiguiente disminución de la temperatura de la sangre circulante [3].

INERVACIÓN

La piel recibe una inervación compleja formada por:

- **Sistema eferente:** porción simpática del Sistema Nervioso Autónomo, que inerva la red vascular y los anejos cutáneos.
- **Sistema aferente:** responsable de la sensibilidad cutánea.

Hay terminaciones nerviosas libres relacionadas con la termorregulación, el prurito y la nocicepción. Terminaciones nerviosas asociadas con el pelo (perianecuales o en relación con las células de Merkel). Y terminaciones encapsuladas como los corpúsculos de Krause, Meissner, Pacini y Golgi-Mazzoni [2].

GRASA SUBCUTÁNEA

El panículo adiposo está dividido en lóbulos por diversos tabiques septos. La función de la grasa subcutánea se relaciona con el **aislamiento térmico**, el aislamiento **mecánico** y la **reserva nutricional** [3].

PSORIASIS

Descripción

La psoriasis es una **enfermedad inflamatoria crónica** de la piel, de base **autoinmune**, frecuentemente caracterizada por la aparición de **placas** cutáneas eritematosas bien delimitadas, con descamación, y asociada con una gran variedad de comorbilidades. La mayoría de los casos pueden ser tratados de forma ambulatoria. Las formas más graves de psoriasis son hoy menos comunes que en el pasado debido a la aparición de nuevos y efectivos tratamientos [3] [12].

La psoriasis se puede clasificar según su **extensión**, según su **localización** o según la **forma clínica** de presentación [4] [10]. Un mismo paciente puede tener varios tipos de psoriasis, bien a la vez bien en diferentes etapas de su vida.

-**Según la extensión** se habla de psoriasis leve cuando las placas afectan a <5% de la superficie corporal, moderada entre 5-10% y grave cuando es >10%.

-**Según la forma clínica** hablamos de:



Figura 5. Imagen de psoriasis en placas.

Psoriasis **en placas** (Figura 5). Es la **forma más frecuente**. Suele asociar síntomas como dolor, prurito o agrietamiento cutáneo.



Figura 6. Imagen de psoriasis guttata o en gotas.

Psoriasis **guttata o en gotas** (Figura 6). Poco frecuente, alrededor del 2% de pacientes. Lo habitual es que persista durante 8-12 semanas y después desaparezca de forma espontánea.

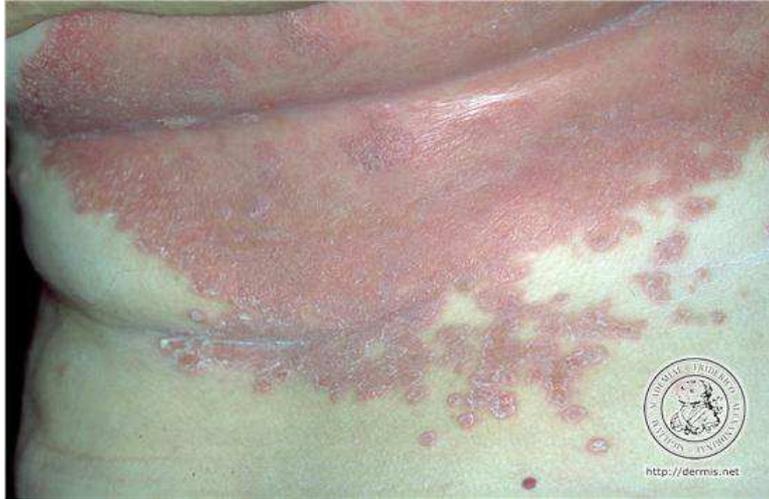


Figura 7. Imagen de psoriasis invertida.

Psoriasis **invertida** (Figura 7). Más común en personas obesas. Puede presentar irritación con el roce y la sudoración.



Figura 8. Imagen de psoriasis eritrodérmica.

Psoriasis **eritrodérmica** (Figura 8). Es la forma menos frecuente. Afecta a más del 90% de la superficie corporal, con un componente inflamatorio muy importante.



Figura 9. Imagen de psoriasis pustulosa

Psoriasis **pustulosa** (Figura 9). Puede ser generalizada o localizada (ésta última sobre todo en manos y pies)



Figura 10. Imagen de psoriasis ungueal.

Psoriasis **ungueal** (Figura 10). Aparece en un 45% de los pacientes. Un paciente con psoriasis ungueal tiene más probabilidades de desarrollar artritis psoriásica.



Figura 11. Imagen tomada de un enfermo con artritis psoriásica.

Artritis psoriásica (Figura 11). Es una forma de artritis inflamatoria asociada a la psoriasis. Lo habitual es que primero aparezcan los síntomas cutáneos y más tarde los articulares.

-Según la localización: La psoriasis puede localizarse en la **cara y el cuello**, afectando también a la barba en el caso de los hombres. Otra localización frecuente, pues se aprecia hasta en un 70% de los casos, es el **cuero cabelludo**. Así mismo es frecuente la aparición de psoriasis en las **extremidades**, ya sea a nivel de plantas o palmas, o bien en codos y rodillas. En un 30% de casos la psoriasis también afecta a los **genitales**. Otras localizaciones frecuentes son los pliegues detrás de las **orejas, el tronco y la afectación a nivel ungueal**, con onicolisis y decoloraciones en “mancha de aceite [6].

EPIDEMIOLOGÍA

-Existe una amplia variación global en la prevalencia de la psoriasis [10]. En adultos el rango varía de 0.91% a 8.5%, mientras que en niños oscila desde 0% al 2.1%. La **localización geográfica influye en la prevalencia** de la enfermedad [5], y tiende a incrementarse cuanto más se incrementa la distancia respecto del ecuador terrestre.

No existe una clara predilección de género en la psoriasis [5]. En cuanto a la edad puede aparecer en cualquier momento aunque es más frecuente en adultos. Existen también **dos picos de edad** a tener en cuenta, en lo que aumenta la incidencia, uno entre los 30-39 años de edad, y otro entre los 50-69 años.

La incidencia de psoriasis podría estar incrementándose. Un estudio retrospectivo con cohorte de adultos [5] [10] refleja un aumento en la incidencia de psoriasis durante el período 1970-1974 (50.8 casos por 100000), y 1995-1999 (100.5 casos por 100000). Otro estudio de cohortes [11] muestra el aumento de la incidencia en niños, con un incremento desde los 29.6 casos por 100000 hasta los 62.7 casos por 100000 en los mismos períodos. No obstante se valora la posibilidad de que este aumento en la incidencia se deba también a los cambios en el patrón diagnóstico, detectándose nuevos casos que con técnicas anteriores pasarían desapercibidos.

ETIOPATOGENIA

- La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica inmunomediada, de **causa desconocida**, con complejas relaciones entre **factores genéticos** y **factores ambientales**, así como respuestas del sistema inmune tanto innato como adaptativo, y la imprescindible participación de células epidérmicas e inflamatorias en el proceso de la enfermedad [13]. Las **citoquinas** liberadas por los linfocitos parecen estimular la proliferación epidérmica y capilar. Entre los mediadores se incluyen IF-gamma, IL-2, TNF-alpha, IL-17, IL-12 e IL-8, como los más frecuentes [2] [13]. La base inmunológica de la psoriasis depende de la diferenciación de **linfocitos Th1 y Th17**, que surge tras la activación de las **células dendríticas** cutáneas como respuesta a antígenos o autoantígenos aún desconocidos, cuyo resultado final es la alteración patológica de los queratinocitos epidérmicos [2] [32].

Esta desregulación entre el sistema inmune innato y el adaptativo, junto con la susceptibilidad genética del paciente, induce la liberación de péptidos antimicrobianos por parte de los queratinocitos. Estos péptidos se unen al material genético del individuo y forman agregados que activan, a través de vías relacionadas con la respuesta inmune innata, poblaciones de células dendríticas. Dichas células sintetizan grandes cantidades de **TNF-alfa** (una de las dianas de los primeros fármacos biológicos que vienen usándose desde hace una década), así como **IL-12/IL-23** que favorecen la diferenciación de linfocitos T en Th1 y Th17; esta vía, la de IL-12/IL-23, es la que transmite la respuesta del sistema inmune adaptativo al innato, siendo la segunda diana biológica [32] [46].

En los últimos años ha habido considerables progresos a la hora de explicar los mecanismos patogénicos de la psoriasis, otorgando un papel importante a la hiperreactividad de linfocitos Th1 y Th17. También se deben destacar las disregulaciones en la función de los linfocitos **T-Reguladores** (T-Reg); estos linfocitos se activan mediante **IL-35** y su proliferación disminuye la actividad de Th1 y Th17, de manera que trastornos en la función de los T-Reg contribuiría a mantener la respuesta inflamatoria [49].

La tercera diana biológica, frente a la que surgen nuevos fármacos, es la **IL-17**, que deriva de los LT-Th17, aunque también pueden producirla células linfoides innatas, mastocitos, otros linfocitos como los gamma-delta e incluso neutrófilos. Esta interleuquina favorece, particularmente en queratinocitos, la proliferación y producción de citoquinas, quimioquinas y péptidos antimicrobianos, **manteniendo así los procesos inflamatorios** [13] [32].

Recientes estudios con **lactones esteroideos**, especialmente con el denominado lactón esteroideo **B2**, obtenidos de la hierba medicinal **Datura**, muestran un fuerte efecto inhibitorio en la respuesta inmune, incluyendo la supresión de la **diferenciación de linfocitos T-CD4+** y de las citoquinas inducidas por **JAK/STAT**. En ratones con **IL-23** inducida como modelo de enfermedad cutánea inducida **B2 suprime el desarrollo de la psoriasis inhibiendo la expresión de mediadores proinflamatorios** [18]. Así mismo B2 afecta a la maduración de las **células dendríticas** in vitro las cuales, a su vez,

inducen la diferenciación de linfocitos **T-Reg**, decreciendo la expresión de **Th17**. Así, además de explicar la acción de estas vías reguladoras en el desarrollo de la enfermedad, el B2 de la Datura podría mejorar la psoriasis, y otras enfermedades crónicas inflamatorias sistémicas, al suprimir la diferenciación patógena de **Th17 y de IL-17** y los receptores de ácido retinoico [18].

Los **linfocitos gamma-delta-T17**, según se ha demostrado recientemente [19], participan en la inmunopatología de una amplia variedad de enfermedades inflamatorias que afectan a **barreras tisulares epiteliales**, incluyendo la Enfermedad Inflamatoria Intestinal o la psoriasis [19].

La **trampas extracelulares de neutrófilos (NETs)** son redes fibrosas que sobresalen de las membranas de neutrófilos activados, y se encuentran en diversos procesos como infecciones, aterosclerosis, o enfermedades autoinmunes que incluyen el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la vasculitis asociada a ANCA (anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos), la gota y también la **psoriasis**. Nuevos estudios [20] sugieren que un desequilibrio entre la formación de NETs y su degradación se ha asociado con enfermedades autoinmunes como la psoriasis; la prolongada exposición a las NETs está asociada con fenómenos de autoinmunidad y aumenta el riesgo de daño sistémico orgánico. Además de los neutrófilos la IL-8 y los ANCA, así como otras moléculas inflamatorias, juegan un papel clave en la formación de NETs, lo cual podría utilizarse **como diana terapéutica** [20].

Los péptidos/proteínas de defensa del hospedador (HDPs), también conocidos como péptidos/proteínas antimicrobianas (**AMPs**), son moléculas clave en la respuesta inmune innata a nivel cutáneo, con un amplio espectro de actividad frente a bacterias, virus encapsulados, hongos y algunos tipos de parásitos. Recientemente [23] los AMPs han mostrado tener **importantes funciones biológicas**, incluyendo: la inducción de proliferación celular, migración y diferenciación; la regulación de la respuesta inflamatoria; el control de la producción de varias citoquinas; promover la reparación de heridas cutáneas; y mejorar la función de barrera de la piel. No obstante, pese a la función esencial de protección, diversos estudios **mantienen hipótesis sobre la contribución activa de las AMPs en la patogénesis de ciertas enfermedades cutáneas**, como la psoriasis, dermatitis atópica, LES o esclerosis sistémica, entre otras. Comprender mejor los mecanismos de las AMPs podría ofrecer nuevas oportunidades terapéuticas en el manejo de la psoriasis [23].

Las **adipocinas** son secretadas por el **tejido adiposo blanco**, un órgano endocrino, y juegan un papel importante en la regulación de funciones metabólicas como el metabolismo lipídico, homeostasis vascular y la **inflamación**. En la **obesidad las adipocinas son secretadas en exceso** y contribuyen al desarrollo de comorbilidades asociadas como el síndrome metabólico y la aterosclerosis. La **psoriasis se ha asociado con obesidad y riesgo cardiovascular** [11] [12] [13] por lo que entender el papel de las adipocinas en la psoriasis podría explicar la asociación de esta enfermedad con la patología cardiovascular. Las adipocinas, como **mediadores cutáneos en la inflamación**, sugieren un rol en la patogénesis de la psoriasis y sus comorbilidades [25].

La psoriasis, la obesidad y la diabetes tipo 1 son tres problemas de salud muy frecuentes, con un amplio espectro de afectación en la sociedad. Factores

genéticos, **epigenéticos** y ambientales se entrelazan y causan alteraciones inmunológicas que se relacionan con estas patologías. El **tejido adiposo blanco** secreta una amplia cantidad de mediadores solubles denominados, como se comenta anteriormente, adipocinas, las cuales establecen relación entre el tejido adiposo y el sistema inmune. Así se activan citoquinas inflamatorias como IL-23, IL-17 o el **eje IL-18**, así como **microRNAs** involucrados también en procesos inmunes e inflamatorios, con un papel esencial en el desarrollo de la psoriasis [40].

La **obesidad** y la dieta occidental alta en grasas, hidratos y sal contribuyen al desarrollo de patología autoinmune [41]. En personas obesas se incrementan los niveles de **leptina**, una molécula que promueve la liberación de citoquinas inflamatorias como TNF-alpha o IL-12. Muchos estudios han demostrado que los pacientes con psoriasis frecuentemente también son obesos o tienen sobrepeso, más que la población general. Hay fuertes evidencias que describen a la obesidad como un factor de riesgo para el desarrollo de psoriasis [42].

Así mismo la psoriasis y la **diabetes** se han asociado con inflamación crónica por las vías del TNF-alpha y otras citoquinas pro-inflamatorias como IL-1 e IL-6 [40].

La **aterogénesis**, que anteriormente se interpretaba como un proceso pasivo, es hoy reconocida como un proceso activo inmunomediado, en la que participan **neutrófilos**, tanto los granulocitos de densidad media como los recientemente identificados granulocitos de densidad baja. Estas células se hallan en gran número en la placas ateroscleróticas y también en las **enfermedades inflamatorias crónicas con riesgo cardiovascular** precoz como es el caso de la psoriasis. De este modo se sugiere el importante papel que desempeñarían los neutrófilos en la aterosclerosis precoz así como en la psoriasis, puesto que estudios recientes [26] han demostrado la **relación entre los procesos inflamatorios y la frecuencia de neutrófilos** [26].

Los **microRNAs** (miRs) son pequeñas moléculas de RNA no codificantes que regulan negativamente la expresión de genes. En enfermedades de causa inmune como la psoriasis se ha hallado relación entre la enfermedad y **niveles altos de miR-21** en los linfocitos T; miR-21 activa a la molécula **TACE** (enzima convertidora de TNF-alpha), de lo cual se deriva su papel en la inflamación. Esta molécula, miR-21, puede ser eliminada con tratamiento UV (ultravioleta). Respecto a **miR-146a** se han confirmado altos niveles en monocitos y macrófagos en pacientes psoriásicos, con actividad Toll-like-receptor y activación de citoquinas pro-inflamatorias [40].

Otro apartado relevante es el del **microbioma humano**. Con varios millones de microbios por cada cm² de piel la tarea de analizar su acción fisiológica siempre se ha antojado una tarea complicada, lo que ha derivado en una infravaloración del papel que podrían jugar en enfermedades cutáneas inflamatorias como la psoriasis [50]. Sin embargo el desarrollo de nuevas técnicas bioinformáticas y de biología molecular ha incrementado nuestro conocimiento sobre este microbioma, dejando claro que influyen en el mismo el tipo de piel, la higiene, el sexo, la edad, el estatus hormonal y las patologías específicas como acné o eccema atópico. Estas alteraciones en el microbioma también podrían influir en la psoriasis [50].

Respecto a los **factores genéticos** los estudios refieren que en un 30% de casos de pacientes con psoriasis éstos tienen también familiares afectados por la enfermedad. Dos tipos de psoriasis en placas han sido identificados por su asociación al **HLA-Cw6**, el tipo 1 en pacientes jóvenes y con afectación psoriática severa, y el tipo 2 con pico de incidencia entre los 50-60 años, presentándose en éste último formas más leves de psoriasis. En el tipo 1 hasta un 80% de casos se relacionan con el HLA-Cw6, mientras que un 20% se relacionan con el tipo 2.

Se han descubierto asociaciones más débiles con HLA-B13, B17 y DR7. Así mismo se ha demostrado que el locus **PSORS1** (psoriasis susceptibility 1), cuya localización cromosómica es **6p21.3**, contribuye a incrementar el riesgo de padecer psoriasis en un 50%. También se ha descubierto la influencia de otros genes que participan en rutas biológicas involucradas en la función de barrera epidérmica y la respuesta inmune tanto innata como adaptativa, convirtiéndose estas rutas en futuras dianas de tratamientos [13].

El Antígeno Leucocitario Humano HLA-Cw06:02 se ha identificado como el alelo asociado al **riesgo más alto para el desarrollo de psoriasis**. Sin embargo la diversidad y el modo de presentación de péptidos por el HLA-Cw06:02 hacen que los mecanismos de esta vía aún no se comprendan del todo [17]. Para determinar las bases de la selectividad en la unión de péptidos algunos estudios han experimentado con estructuras cristalizadas de HLA-Cw06:02 en complejos con dos péptidos propios (ARTELYRSL y ARFNDLRFV), y un análogo del **autoantígeno melanocitario** (ADAMTSL5, VRSRR-abu-LRL), implicado en la psoriasis [17]. El autoantígeno **ADAMTSL5** posee un residuo de **Leu-P7** en lugar de **Arg-P7**, aunque sin embargo puede unirse igualmente a la hendidura de unión antigénica del HAL-Cw06 [17].

Los efectos combinados de **SNPs** (single nucleotide polymorphisms) contribuyen al proceso de la enfermedad, aunque la relación entre el genotipo y el fenotipo, y sus posibles combinaciones, continúa siendo un desafío aún por descubrir. No obstante estudios recientes muestran que la psoriasis podría ser el resultado de **genotipos combinados**, una posibilidad complementaria a la supuesta susceptibilidad de una sola variante en un único gen para una enfermedad tan compleja [14].

En la epidermis los queratinocitos expresan un amplio número de proteínas estructurales y antimicrobianas involucradas en la función de barrera del estrato córneo. Los genes **LCE** (late cornified envelope), localizados en el cromosoma 1 como parte del complejo de diferenciación epidérmica, codifican una familia de 18 proteínas de función desconocida [15], cuya expresión está restringida a la epidermis. La delección de 2 de estas proteínas, **LCE-3B y LCE-3C**, se involucra con los factores de riesgo de psoriasis que interactúan con el HLA-Cw6. La delección de estas 2 proteínas (LCE-3B/3C-del) se asocia con el incremento en la expresión del gen adyacente LCE-3A en los queratinocitos [16]. Los análisis funcionales revelan que las proteínas LCE-3, y especialmente LCE-3A, poseen **actividad antimicrobiana** frente a un amplio número de bacterias, sugiriendo un rol importante en el riesgo de psoriasis cuando dichas proteínas no se expresan [15]. Estos hallazgos implican a las proteínas LCE en la patogénesis de la psoriasis por la vía de un nuevo rol funcional [16].

Los **factores ambientales** son diversos, bien sea como desencadenantes de la enfermedad o como factores que la empeoran toda vez que la psoriasis ya se han manifestado. La **infecciones** de vías aéreas superiores, especialmente por **estreptococos**, se han asociado con exacerbaciones de psoriasis. En el caso de la psoriasis en gotas hay un precedente de infección sistémica de vías aéreas superiores en un 60% de los casos [13]. El **estrés** psicológico, la **luz ultravioleta**, los **traumatismos**, o el **alcohol y el tabaco** pueden empeorar la enfermedad; el alcohol en concreto se asocia con formas graves de psoriasis, resistentes al tratamiento. Ciertos **fármacos**, como litio, bloqueadores B-adrenérgicos o antipalúdicos como cloroquina pueden agravar los síntomas en algunos pacientes psoriásicos, mientras que en otros no se observan reacciones adversas. La suspensión brusca de corticoesteroides puede empeorar los síntomas en algunos casos [13].

CLÍNICA

- Hay distintas formas clínicas de psoriasis, con sus manifestaciones características [6]:

La **psoriasis en gotas** suele aparecer con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes, con **lesiones localizadas principalmente en tronco y extremidades**, que persisten de dos a tres meses para desaparecer de forma espontánea.

La **psoriasis invertida**, más común en personas con sobrepeso, se manifiesta como una **irritación** provocada por el roce y la sudoración, debido a su ubicación en los pliegues de la piel y zonas sensibles.

La **psoriasis eritrodérmica**, que es la forma menos común de psoriasis, se caracteriza por un eritema ardiente y extendido de la piel; este **eritema** y la descamación de la piel suelen ir acompañados de picor, **dolores agudos e hinchazón**; tiene un componente inflamatorio importante y afecta a más de 90% de la superficie corporal, así como es común la aparición de otros síntomas como **escalofríos, fiebre y malestar general**.

La **psoriasis pustulosa** puede ser localizada o generalizada. La forma **generalizada** comienza de forma brusca, con **fiebre elevada, malestar general y eritemas en amplias zonas del cuerpo**; a las 12-36 horas aparecen **pústulas** sobre la piel enrojecida, que desaparecen al cabo de unos 3 días. La forma **localizada** de psoriasis pustulosa se limita especialmente a manos y pies; aparecen pústulas que cubren por completo placas eritematosas en la piel; es muy difícil de tratar y suele reaparecer.

La **psoriasis ungueal** es un forma de psoriasis bastante frecuente, presentándose en un 45% de los pacientes. A su vez afecta con mayor frecuencia a las uñas de las manos que a las uñas de los pies. Las lesiones típicas son **decoloraciones en mancha de aceite, onicolisis** y aparición de pequeñas lesiones denominadas como "**pitting ungueal**".

La **artritis psoriásica** es una forma inflamatoria asociada a psoriasis, con **inflamación de las articulaciones o de las entesis**, cursando con **dolor, limitación funcional y deformidad articular**; en la mayoría de casos aparecen antes las lesiones cutáneas y después las articulares [6].

La forma más común es la **psoriasis en placas**, un cuadro crónico que afecta en torno al 80-90% de pacientes. Presentan **placas cutáneas psoriásicas** bien delimitadas, simétricas, siendo placas **eritematosas** con **descamación** plateada, además de **induración e inflamación**. Las placas son habitualmente simétricas y están típicamente localizadas en el cuero cabelludo, el tronco, las nalgas y las extremidades, aunque pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo. Algunos pacientes experimentan afectación ungueal la cual puede presentarse sin placas concomitantes. Las lesiones activas pueden causar **prurito**, a veces en zona genital, y/o producir **dolor**. La psoriasis también puede presentarse o bien como una respuesta isotópica o bien como un **fenómeno de Koebner**, en la cual las nuevas lesiones aparecen en áreas de piel sana sometida a traumatismos u otros daños [10] [12].

Cabe destacar la controversia respecto al término “respuesta isotópica”. Hasta 1995 los casos de psoriasis acaecidos en un dermatoma curado de herpes zóster se consideraban como los denominados fenómenos de Koebner. Sin embargo Wolf et al. (**año 1995**) introdujeron el concepto de respuesta isotópica como la aparición de lesiones cutáneas patológicas en áreas de piel previamente sana y sin afectación. Así el término de “**Respuesta Isotópica de Wolf**” se ha empleado no sólo en la psoriasis sino también en otras patologías como la varicela o la leishmaniosis. La definición de piel sana se amplió posteriormente para incluir cicatrices, cambios de pigmentación, de color u otros cambios menores provocados por la enfermedad, aunque **sin criterios claros de distinción respecto al fenómeno de Koebner**. Así mismo Wolf et al. (**año 1995**) incluso argumentaron que si la patología desencadenante precede a la aparición de lesiones cutáneas generalizadas no hay fenómeno de Koebner sino respuesta isotópica. Recientes estudios afirman que esto es una equivocación y que tal definición resulta inaceptable, calificando a la respuesta isotópica de **error histórico** [27].

La severidad de la enfermedad sirve de guía en el manejo de la psoriasis y en su clasificación como leve, moderada o severa [10] [12]. En ocasiones puede acompañarse de **artralgias** [6] [12].

El color de las placas puede variar desde un rojo oscuro a un rosa salmón, y su tamaño oscila desde placas <1 cm en la psoriasis en gotas hasta placas de gran tamaño en formas más severas [12].

La psoriasis también se relaciona con diversas **comorbilidades** que han de tenerse en cuenta a la hora de valorar la enfermedad, como **patología cardiovascular** o malignidad [11] [12]. La psoriasis no sólo se limita a la piel pues está asociada, y habitualmente coexiste, con otros trastornos inmunomediados, incluidos los que afectan al tracto gastrointestinal. Los datos obtenidos de estudios más recientes [13] sugieren una relación entre la psoriasis y la patología de la cavidad oral, como **lengua geográfica** o **lengua fisurada**. Así mismo en los pacientes psoriásicos se ha confirmado la presencia de anticuerpos específicos de la **enfermedad celíaca**, con

incremento de la permeabilidad intestinal, sugiriendo un beneficio potencial de una dieta libre de gluten [13].

Puede asociarse a **síndrome metabólico** y factores de **riesgo cardiovascular**, como hipertensión, hiperlipemia, diabetes mellitus, antecedentes de infarto de miocardio u obesidad. También se ha demostrado asociación de la enfermedad psoriásica con **Enfermedad Inflamatoria Intestinal**, especialmente enfermedad de Chron, **esteatohepatitis no alcohólica** y **cáncer de piel no asociado a melanoma**, a veces relacionado en este último caso con ciertos tratamientos previos, como la toma de psoralen + ultravioleta A (PUVA); también el cáncer asociado al consumo de alcohol y /o tabaco. Otro aspecto relevante es el **daño psicológico** que la psoriasis puede causar en el paciente, con un importante deterioro de la imagen personal que puede conducir a una **depresión** [11] [12] [46].

La **fatiga** es también un síntoma sustancial en la psoriasis, producida por complejas reacciones inflamatorias tanto por la vía de las citoquinas como, indirectamente, por factores fisiológicos [11].

La **disfunción olfatoria** es un síntoma bastante común aunque poco conocido en el contexto de las enfermedades autoinmunes, habitualmente con pérdida de olfato [53].

Algunos estudios recientes revelan una **afectación de la fertilidad** en pacientes varones afectados de psoriasis, con **niveles disminuidos de testosterona y SHBG** (hormona sexual de unión a la globulina) así como **altos niveles de estrógenos**. El conteo de espermatozoides, su motilidad y el porcentaje de los mismos con morfología normal también decrece en pacientes psoriásicos. Los niveles de suPAR (receptor activador del plasminógeno tipo uroquinasa) parecen incrementarse en la psoriasis. Pruebas de ultrasonidos muestran inflamación de glándulas accesorias en un porcentaje significativo de pacientes. Así la **inflamación sistémica afecta al perfil hormonal** y a las glándulas sexuales accesorias [54].

Respecto a la **afectación genital y sexual** ésta es relativamente común y dicha función necesita ser evaluada en pacientes psoriásicos, algo que suele pasarse por alto en la práctica clínica. Los síntomas incluyen principalmente **prurito genital, irritación, quemazón y dolor**. Estas manifestaciones empeoran durante la actividad sexual y después de la misma, con desarrollo de evitación de actividades sexuales. Esto afecta igualmente a otras actividades de la vida diaria, como hacer deporte ya que la fricción y el sudor empeoran la clínica [55].

La presencia de estas comorbilidades establece la **importancia de un abordaje multidisciplinar** en el tratamiento de estos pacientes [13].

DIAGNÓSTICO

-El diagnóstico es **fundamentalmente clínico**. Pocas veces se precisará una **biopsia cutánea** para confirmar el diagnóstico [8] [10] [12].

Ante todo paciente que presente lesiones cutáneas sugerentes de psoriasis, hay que realizar una adecuada anamnesis. Se preguntará sobre hábitos de tomar el sol, antecedentes familiares, infecciones recientes,

consumo de fármacos, etc. Con el fin de buscar alguna causa de dichas lesiones.

Posteriormente se realizará una completa exploración física, con la inspección de todas las regiones de la piel, uñas y articulaciones. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y puede ayudarse del **raspado metódico de Broc**. Raspando paulatinamente con una cucharilla veremos tres signos característicos: **signo de la mancha de cera** (o de la bujía), **fenómeno de la membrana epidérmica** y **signo de Auspitz** (o del rocío sangrante). También se tienen en cuenta otros signos como el halo de **Woronoff** y el **fenómeno de Koebner**, que consiste en la aparición de lesiones psoriásicas en áreas de piel sana sometidas a traumatismos u otros daños [2] [12].



Figura 11. Raspado metódico de Broc. Se aprecian la membrana de Duncan-Buckley, el signo de la bujía y el signo de Auspitz.

En las pruebas de laboratorio podemos encontrar datos analíticos como: aumento de ácido úrico, anemia leve, aumento de la velocidad de sedimentación globular, etc., aunque por lo general no suelen existir alteraciones.

Finalmente puede requerirse realizar una **biopsia** de la piel para analizar anatomopatológicamente, y así descartar otros trastornos. También puede ser necesario solicitar una **radiografía en los casos de dolor articular persistente**, sugerente de artropatía psoriásica.

El diagnóstico de la afección no suele ser difícil porque las placas son reconocidas con una inspección ocular, lo que no impide que en algunas ocasiones sea más complejo y haya que recurrir a la biopsia. Aun así es importante que el diagnóstico de la psoriasis lo realice un médico o dermatólogo [2] [7] [9].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

-Los diferentes cuadros obligan a un diagnóstico diferencial variado, atendiendo, entre otros, a la morfología de las lesiones y los factores desencadenantes [2] [7] [12].

La psoriasis **vulgar** se debe diferenciar del eccema numular, el linfoma cutáneo de células T, la pitiriasis rubra pilaris y las dermatofitosis.

La psoriasis **en gotas** debe distinguirse de la pitiriasis rosada, la sífilis secundaria, la pitiriasis liquenoide crónica y el liquen plano.

La psoriasis **eritrodérmica** debe distinguirse del eccema atópico, el linfoma cutáneo de células T, la pitiriasis rubra pilaris y las toxicodermias.

La psoriasis **pustulosa generalizada** puede confundirse con una dermatosis pustulosa subcórnea, el impétigo, el pénfigo foliáceo; la forma gestacional (impétigo herpetiforme) además con la dermatitis herpetiforme [2].

La psoriasis **pustulosa localizada** debe diferenciarse de un eccema sobreinfectado, diversas micosis y del eccema dishidrótico.

La psoriasis **invertida** puede semejarse a cuadros como la dermatitis seborreica, el intertrigo candidósico, las dermatofitosis, el eritrasma o el pénfigo benigno crónico familiar.

Finalmente, la psoriasis **del cuero cabelludo** se puede asemejar a la dermatitis seborreica o al lupus eritematoso discoide crónico.

TRATAMIENTO

-La psoriasis es una enfermedad **crónica, sin cura definitiva**, algo que el médico debe hacerle entender al paciente desde que se confirma el diagnóstico. Así mismo los tratamientos deben individualizarse, valorando la extensión, la localización y la forma clínica, así como las circunstancias socio-laborales del paciente; otro aspecto a tener en cuenta deben ser las comorbilidades y cómo estas afectan a la evolución de la enfermedad. Puesto que la psoriasis no tiene cura definitiva se debe valorar la toxicidad de los fármacos que se utilizan, dado que el paciente con psoriasis los necesitará muchas veces a lo largo de su vida [2] [8] [9] [12].

Los tratamientos que se emplean actualmente en clínica son:

-Primera línea:

- **TÓPICOS**. Los tratamientos tópicos son la **primera elección** en la psoriasis localizada, así como para áreas específicas en la psoriasis generalizada junto fototerapia o terapia sistémica [2] [8] [9] [12]

EMOLIENTES Y QUERATOLÍTICOS. Indicados en **todas las formas, salvo en la psoriasis invertida**. Los emolientes hidratan el estrato córneo y los queratolíticos, como el **ácido salicílico**, eliminan las escamas y favorecen la penetrancia de otros fármacos.

DITRANOL. Se utiliza principalmente en la **psoriasis vulgar con escasas placas, bien localizadas**, ya sea por el método Ingram (baño alquitranado seguido de UVB y ditranol durante 24h) como por la vía de contacto breve (durante un máximo de 30 minutos/día), y en dosis crecientes supervisadas 0.05-2%. Los inconvenientes del ditranol son la irritabilidad, contraindicándose por tanto en la cara y pliegues, así como también puede provocar pigmentación transitoria. No debe usarse para formas agudas o inestables de psoriasis.

ANÁLOGOS DE LA VITAMINA D. Usándose tanto el **calcipotriol** como el **tacalcitol**, compuestos análogos de la vitamina D3. La vía es tópica, ya que la oral produce alteraciones del metabolismo fosfocálcico, provocando hipercalcemia. Al igual que el ditranol no se recomienda aplicarlos ni en la cara ni en los pliegues, por su capacidad irritante. Pueden hacer **sinergia con corticoides tópicos** [12].

TACROLIMUS. Puede ser de gran utilidad en la afectación facial y de párpados, como una buena alternativa a los corticoides tópicos.

RETINOIDES. **Tazaroteno** es un nuevo retinoide de tercera generación. Se usa en forma de gel, en zonas de piel gruesa e hiperqueratósicas. Deben evitarse en embarazadas y niños pequeños.

CORTICOIDES. Se recomiendan los de baja-media potencia y durante breves períodos de tiempo, no más de 4 semanas en los más potentes y 8 en los demás, dado que un uso prolongado reduce su eficacia y puede provocar efectos secundarios indeseados como estrías, atrofia cutánea o telangiectasias [2]. Los de **baja potencia**, como **hidrocortisona al 1%** o **clobetasona butirato** (Eumovate) se recomiendan para la cara, el cuello las flexuras y los genitales. Al retirarlos pueden producir exacerbaciones. Los corticoides de **potencia media** se recomiendan en el caso de la psoriasis eritrodérmica y la psoriasis pustulosa generalizada, así como con placas recalcitrantes, mientras que los de **alta potencia** deben evitarse en la medida de lo posible, limitándolos a afectación localizada en cuero cabelludo, palmas y plantas, a menudo en combinación con **breas** o **ácido salicílico** [12].

BREAS. Actualmente apenas se usan.

-Segunda línea: Deben ser usados para formas más severas de psoriasis, o para pacientes con formas leves que no responden al tratamiento tópico.

- **FOTOTERAPIA.** Se trata de aprovechar el efecto beneficioso que tienen en la psoriasis la radiaciones no ionizantes, especialmente UVA y UVB. Excepto en las formas pustulosas y eritrodérmicas en las cuales se desaconseja la fototerapia [8].

FOTOTERAPIA UVB. Dosis crecientes de UVB sin asociarlas a ningún fármaco. Es **primera elección para la psoriasis en gotas y para las placas crónicas** que no responden a tratamiento tópico. Debe vigilarse el efecto

carcinogénico a largo plazo. Se aplica dos o tres veces por semana durante 8-10 semanas, y **puede usarse tanto en niños como en embarazadas**. La dosis varía en función del tipo de piel del paciente, basada a su vez en la dosis mínima hasta producir eritema.

FOTOQUIMIOTERAPIA. Los UVA son muy poco efectivos por sí solos en el tratamiento de la psoriasis pero, en cambio, resultan muy efectivos cuando se combinan con un fotosensibilizante denominado **Psoraleno**, el cual se administra por vía oral. Es lo que se conoce como la terapia **P-UVA**. Se intenta reservar esta modalidad para las psoriasis moderadas-severas que no se pueden controlar con tratamiento tópico, debido a los efectos secundarios (cataratas, carcinogénesis, fotoenvejecimientos). Resulta **muy útil para áreas limitadas como palmas y plantas**.

- **SISTÉMICOS TRADICIONALES.** Se reservan para las formas moderadas-severas de psoriasis, siguiendo la “regla de los 10”, es decir, índice de extensión y gravedad >10 y/o superficie afectada >10%, así como para las formas pustulosas, eritrodérmicas y las incapacitantes [9]

METOTREXATO. Es un citostático que se administra por vía oral 3 veces/semana o bien por vía subcutánea 1 vez/semana. Es de bajo coste, **útil a largo plazo**, efectivo también en la artritis psoriásica y puede ser administrado junto con fármacos biológicos. Sin embargo deben tener en cuenta sus efectos adversos. El metotrexato puede provocar teratogenicidad, intolerancia digestiva, toxicidad hepática, pulmonar y medular (mielosupresión). **No se recomienda en ancianos.**

ACITRETINA. Se trata de un retinoide análogo de la vitamina A. Menos eficaz y de acción más lenta que el metotrexato, y suele ser bien tolerado en ancianos. Su principal inconveniente es que es teratógeno, debe evitarse en embarazadas así como **debe evitarse el embarazo en los 3 años siguientes al cese del tratamiento**. Se indica para las formas pustulosas, y también como segunda línea en edades pediátricas. Bien tolerada a largo plazo.

La psoriasis no es infrecuente en la infancia, teniendo profundos efectos negativos tanto físicos como psicosociales en la salud del paciente. La indicación de terapias sistémicas para la psoriasis en la infancia se basa en diversos estudios [21] publicados en los últimos años, aunque basados más en la experiencia, datos publicados y casos, que en la existencia de ensayos controlados en los grupos de edades infantiles. Basados en la experiencia los retinoides se consideran **tratamiento de segunda línea en edad pediátrica**, como alternativa para aquellos pacientes que no responden a tratamiento tópico ni a fototerapia. No obstante el **uso de acitretina a bajas dosis** y con adecuado seguimiento reduce considerablemente el riesgo potencial de efectos adversos en el infante, con lo cual su manejo en estas circunstancias estaría indicado como fármaco de segunda línea [21].

CICLOSPORINA A. Inhibe a los linfocitos CD4 activados. Es de acción rápida y muy eficaz, **bien tolerada a corto plazo** pero mal tolerada a largo

plazo. Múltiples interacciones con otros fármacos, y riesgo de nefrotoxicidad e hipertensión. No se recomienda en ancianos. Sí que **se puede usar en mujeres embarazadas receptoras de transplante de órgano**.

FUMARATO. Es un fármaco de eficacia variable, que puede provocar linfopenia o riesgo progresivo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

- **BIOLÓGICOS**

-La **terapia biológica** ha revolucionado el tratamiento de la psoriasis, especialmente de las formas moderada y severa, mejorando la carga física y emocional de la enfermedad, aunque aún es necesaria mejorar la efectividad a largo plazo, la tolerabilidad, seguridad, vías de administración y costes. Los avances en el conocimiento de la patogénesis de las vías intracelulares metabólicas permiten el desarrollo de nuevos fármacos que inhiben ciertas vías intracelulares y proteínas involucradas en la respuesta inmune [7] [19].

Se trata de proteínas que **tienen como dianas receptores específicos en rutas biológicas** implicadas en la psoriasis, un terreno en el que se han conseguido grandes avances en los últimos años gracias a la **ingeniería genética** [32]. Carecen de toxicidad específica de órgano, lo que les otorga ventaja sobre los sistémicos. Se indican habitualmente para psoriasis moderadas-graves que no responden a los fármacos sistémicos tradicionales. Varios de ellos bloquean al TNF-alfa, como son el **infiximab**, **adalimumab** y **etanercept**. Otros, como el **ustekinumab**, se dirigen contra la subunidad proteica p40 la cual comparten IL-12, encargada de la activación de Th1, e IL-23, que activa a los Th17 [7]. **Secukinumab**, aprobado en 2015 [46], se une y neutraliza a IL-17A. En cuanto al **apremilast** es un tipo de fármaco con acción sistémica consistente en un inhibidor de la fosfodiesterasa 4.

Según los estudios de Smicht et al. (año 2014) infiximab a dosis de 5 mg/Kg mostraría superior eficacia frente al ustekinumab, adalimumab y etanercept. Sin embargo estos estudios no incluyen a los fármacos anti-IL-17 como el secukinumab y otros [29]. En 2015 Xiong et al. publicaron una revisión sistemática que sólo incluía al secukinumab, concluyendo que los fármacos anti-IL-17 eran más eficaces que los fármacos biológicos utilizados hasta entonces [30]. También en 2015 se publicó un meta-análisis comparando sólo los fármacos anti-IL-17, reportando una excelente respuesta al **brodalumab**, seguido por **ixekizumab**, aprobado en 2016 [46], y secukinumab [31].

Los fármacos anti-TNF y anti IL-12 e IL-23 se han mostrado efectivos para la psoriasis moderada a severa. Los fármacos biológicos anti-IL-17 **brodalumab** (aprobado en 2017 [46]), **ixekizumab** y **secukinumab** han demostrado igual o mayor eficacia para alcanzar un 75% de mejora en **PASI** (psoriasis area and severity index) comparadas con otras drogas biológicas/inhibidores de pequeñas moléculas [28]; el **PASI 75**, que representa el 75% por ciento de mejora en las lesiones, se ha establecido como objetivo estándar, integrando todos los aspectos de la psoriasis (eritema, inflamación, descamación), usualmente tras 12-16 semanas de tratamiento [32].

En el caso concreto del ixekizumab ha mostrado más alta eficacia entre los fármacos aprobados por la FDA cuando hay una mejora respecto del nivel basal del 90-100%. Se demuestra que los **fármacos biológicos e inhibidores**

de pequeñas moléculas son altamente efectivos en el tratamiento de la psoriasis moderada a severa, y que los fármacos **anti-IL-17 tienen la misma o mayor eficacia que los fármacos anti-TNF y anti-IL-12/IL-23** cuando PASI 75 o PASI 90 son usados como referencia. Si se usa como referencia PASI 100 los nuevos fármacos anti-IL-17 demuestran mejor eficacia. A medida que se incrementa el número de nuevos fármacos y la eficacia de los mismo frente al placebo los médicos disponen de mejores herramientas para seleccionar el tratamiento adecuado para cada paciente [28].

Los avances respecto a los fármacos biológicos han permitido elevar el estándar hasta **PASI 90** (respuesta con 90% de mejora en las lesiones), algo impensable hace una década, e incluso, en algunos casos, respuesta de **PASI 100** lo que consistiría en la mejora total de la psoriasis, aunque no en su curación completa [32].

TRES GRANDES GRUPOS DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Los fármacos **anti-TNF** clásicos, utilizados desde hace una década, como son etanercept, adalimumab e infliximab aun a día de hoy continúan siendo empleados en la práctica clínica, con buenos resultados en cuanto a eficacia y seguridad. En el caso del **golimumab**, fármaco anti-TNF aprobado en 2009 que inicialmente se indicaba en otras enfermedades distintas de la psoriasis, permite una respuesta PASI 75 del 40% en pacientes tratados con dosis de 50 mg y del 58% en dosis de 100 mg, al cabo de 14 semanas de tratamiento, tal y como se describe en el estudio GO-REVEAL (fase III) [32]. Otro fármaco anti-TNF a destacar es el **certolizumab**, hecho con un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado frente a TNF conjugado con polietilenglicol, capaz de unirse tanto al TNF soluble como a la membrana celular [32]. En un estudio de fase II el certolizumab pegol a dosis de 200 mg muestra una respuesta PASI 75 del 75%, que asciende al 83% cuando se administran 400 mg; en cambio con el placebo sólo se observaría respuesta en un 7% de los casos. Un ensayo clínico en fase III se está llevando actualmente a cabo para valorar la eficacia y seguridad del certolizumab en la psoriasis [33].

El segundo gran grupo de fármacos son los **anti IL-12 e IL-23**. Uno de ellos es el **ustekinumab** que tiene como diana la subunidad p40 compartida tanto por IL-12 como por IL-23, con una excelente respuesta más allá de los 5 años de tratamiento [32]. **Tildrakizumab** y **Risankizumab**, ambos en fase II de estudio, han demostrado igualmente buenos resultados en el tratamiento de pacientes psoriásicos [34]. En fase III encontramos actualmente al **goselkumab** con el cual se alcanza un PASI 75 del 86%, PASI 90 del 70% y PASI 100 del 44%, tras 8 semanas de tratamiento [35].

El tercer grupo son los fármacos anti-IL-17. **Secukinumab** e **ixekizumab** inhiben a la IL-17, con buenas respuestas en PASI 75, 90 y 100 [36]. En el caso del **brodalumab** es un fármaco que aún está en fase III, pendiente de ser aprobado, cuya diana es la subunidad del receptor de membrana compartido por varios miembros de la familia IL-17 [37]. En general la respuesta de los fármacos anti-IL-17 es evidente tras unas pocas semanas de tratamiento, bien mantenida a largo plazo. La rápida y mantenida respuesta se correlaciona en la mayoría de los casos con una mejora sustancial en la calidad de vida de los pacientes (DLQI 0/1) [32]. Los anti IL-17 representan la punta de lanza de la

revolución terapéutica en el manejo de la psoriasis moderada a severa, habiendo superado claramente a los fármacos anti-TNF los cuales han pasado a ser tratamiento de segunda línea. No obstante los anti-TNF aún resultan de gran utilidad en la práctica clínica, con buenas perspectivas en la artritis psoriásica y en el manejo de comorbilidades [32].

Apremilast es un **inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa** (anti-PDE). Estos fármacos ejercen una acción antiinflamatoria y el grupo más común es el de la familia **PDE4**. PDE4 inhibe a **cAMP** lo que reduce la respuesta inflamatoria bloqueando vías de señalización de T-Helpers como **Th17**. Así mismo bloquea a **IL-1**, permitiendo la producción de citoquinas antiinflamatorias como **IL-10** [52].

(NUEVOS BIOLÓGICOS, EN FASE II O SUPERIOR)

- Guselkumab (aprobado)
- Tildrakizumab (fase III)
- Risankizumab (fase III)
- Certolizumab Pegol (fase III)
- Bikezumab (fase II)
- Nehilizumab (fase II)

-TOFACINIB y RUXOLITINIB:

Tofacinib [19] es un fármaco biológico, administrado por **vía oral**, que inhibe la vía **JAK/STAT**, implicada en la psoriasis. Los estudios revelan su eficacia, más allá de los 2 años de tratamiento, para tratar la psoriasis en placas moderada a severa, así como buena tolerancia dado que una administración por vía oral adecuada de tofacinib disminuye la toxicidad orgánica asociada con los tratamientos convencionales por vía oral, y se desvela como una importante herramienta terapéutica en el manejo de la psoriasis [19]. **Ruxolitinib** es un inhibidor selectivo de las quinasas JAK1 y JAK2 y de la vía de señalización JAK-STAT [51].

-ITOLIZUMAB:

Itolizumab es un fármaco biológico de reciente aparición. Se trata de un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 y origen humanizado recombinante, con actividad anti-CD6. **Se une al dominio 1 de CD6** y de este modo ejerce la inmunomodulación de linfocitos humanos sin interferir con la unión de CD6 a la molécula de adhesión de células leucocitarias activadas. En un reciente estudio [47] los pacientes exhibieron una **rápida respuesta PASI 75** tras 4 dosis de itolizumab; estos pacientes habían mostrado previamente una pobre respuesta a tratamiento con fármacos sistémicos como metotrexato y/o ciclosporina durante largo tiempo. Las infusiones de itolizumab fueron bien toleradas por los pacientes, sin reacciones adversas ni infecciones durante el período de tratamiento, por lo que este fármaco podría convertirse en una buena opción para el manejo de la psoriasis y también de la artritis psoriásica [47].

EFFECTOS SECUNDARIOS Y COSTES

Un aspecto importante en el uso de los fármacos biológicos es conocer el margen de seguridad que muestran, averiguando cuáles son sus **efectos secundarios**. Con el uso de los primeros fármacos biológicos anti-TNF comenzaron a aparecer casos de **infecciones** diseminadas tuberculosas en pacientes sometidos a estos tratamientos, así como **eventos cardiovasculares** (infarto de miocardio, ictus, muerte súbita de origen cardíaco), alertando a los clínicos sobre la importancia de diseñar un seguimiento estandarizado para controlar infecciones latentes así como para conseguir una precoz detección de cualquier hecho relevante [38]. De este modo los datos obtenidos de estudios en los años posteriores, con información añadida a registros tanto nacionales como multinacionales, han permitido establecer un perfil de seguridad aceptable en la terapia biológica de la psoriasis, reduciendo el riesgo de infecciones, **neoplasias** o **eventos cardiovasculares** [38] [39]. No obstante nuevos estudios [45] no muestran asociaciones significativas entre el uso de fármacos biológicos a dosis autorizadas y los eventos cardiovasculares en comparación con el placebo.

La consideración del perfil de seguridad también se aplica a los fármacos más recientes, los anti IL-17, lo que además ha permitido identificar mejor el rol de esta interleuquina en la defensa contra patógenos extracelulares. Otros posibles eventos adversos que preocupan a los investigadores son la **depresión** y el **suicidio**, más asociado al brodalumab cuyo desarrollo fue paralizado a raíz de la coincidencia con diversos casos de suicidios o conductas suicidas en pacientes que tomaban brodalumab, aunque en la comunidad dermatológica existen muchas dudas a este respecto [39]. Los fármacos anti IL-17 también se han relacionado con algunos casos de **Enfermedad Inflamatoria Intestinal** [39]. En cuanto a los fármacos anti P19 (una subunidad presente en IL-23 pero no en IL-12, relacionada por tanto con la proliferación de Th17), aún en desarrollo, sus resultados iniciales parecen muy prometedores. Además en el contexto de la psoriasis, y al menos en sus formas severas, el uso de fármacos selectivos inmunitarios podría resultar beneficioso en el manejo de comorbilidades frecuentes como son el riesgo cardiovascular, hepático, renal y psiquiátrico [39].

Los fármacos biológicos han demostrado su gran eficacia en el tratamiento de la psoriasis moderada a severa. Pero se debe afrontar otro problema, el relacionado con su **elevado coste** de fabricación y el hecho de que la psoriasis es una enfermedad crónica que requiere tratamiento por tiempo indefinido. En este contexto el desarrollo de las llamadas “**moléculas pequeñas**” (como apremilast o dimetil-fumarato), derivadas de procesos de manufactura química convencionales, aunque ofrecen respuestas más modestas pueden ser una alternativa económica si se asocian con un adecuado perfil de seguridad [32].

Así mismo se plantea como otra alternativa el uso de **fármacos biosimilares**, moléculas con una secuencia de aminoácidos idéntica al fármaco original pero con distintos procesos de manufactura, lo cual puede llevar a ligeras variaciones de estabilidad, pureza e inmunogenicidad. Estos fármacos biosimilares sólo están disponibles, al menos de momento, para la familia de **anti-TNF** [32] [46].

Una vez que la psoriasis moderada-severa ha remitido gracias al tratamiento con fármacos biológicos el siguiente paso consiste en desescalar dosis, algo que aún no se ha estandarizado y continúa en permanente estudio [43]. Existen diversas estrategias que además deben adaptarse al tipo de paciente y a la forma de psoriasis existente. Diversos estudios muestran el alto **riesgo de exacerbaciones tras disminuir la dosis** o suprimir del todo el tratamiento [44].

-Resumen de fármacos biológicos:

Anti-TNF

-**Infliximab**. Anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino.

-**Adalimumab**. Anticuerpo IgG1 totalmente humano.

-**Etanercept**. Proteína de fusión que combina la porción extracelular del ligando del receptor TNF junto a la fracción constante (Fc) de la IgG1 humana.

-**Golimumab**. Aprobado inicialmente para enfermedades distintas de la psoriasis.

-**Certolimumab**. Anticuerpo monoclonal humanizado frente a TNF conjugado con polietilen-glicol, capaz de unirse tanto al TNF soluble como a la membrana celular.

Anti IL-17

-**Secukinumab**. Anticuerpo IgG1 totalmente humano que se une selectivamente a IL-17A, neutralizándola.

-**Brodalumab**. Anticuerpo cuya diana es la subunidad del receptor de membrana compartido por varios miembros de la familia de IL-17.

-**Ixekizumab**. Anticuerpo IgG4 humanizado anti-IL-17A.

Anti IL12/IL-23 (p19 sólo en IL-23)

-**Ustekinumab**. Anticuerpo monoclonal IgG1 kappa totalmente humano, que se une a la proteína p40 de las citoquinas IL-12 e IL-23.

-**Risankizumab**. Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1, se une a la p19 de IL-23.

-**Tildrakizumab**. Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que, al igual que el risankizumab, se une a la p19 de IL-23.

-**Guselkumab**. Anticuerpo humano IgG1 kappa, se une a la p19 de IL-23.

Inhibidores de la fosfodiesterasa 4

-**Apremilast**. Pertenece a los fármacos denominados “moléculas pequeñas”, de bajo coste, derivadas de procesos de manufactura química

convencionales, aunque ofrecen respuestas más modestas pueden ser una alternativa económica si se asocian con un adecuado perfil de seguridad.

Anti JAK/STAT

-**Tofacitinib**. Inhibe la vía JAK/STAT, implicada en la psoriasis.

-**Ruxolitinib**. Es un inhibidor selectivo de las quinasas JAK1 y JAK2 y de la vía de señalización JAK-STAT.

Anti-CD6

-**Itolizumab**. Se une al dominio 1 de CD6, y ha demostrado eficacia en el manejo tanto de la psoriasis en placas como de la artritis psoriásica.

Retirados del mercado

-Alefacet (retirado en 2011). Diana LFA-3.

-Efalizumab (retirado en 2009). Diana CD11a.

NUEVOS AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS

STEM CELLS (CÉLULAS MADRE)

Las **células madre** participan en un complejo entramado de vías de comunicación entre las células del sistema inmune, los queratinocitos y el endotelio vascular. El efecto de las células madre tanto en la epidermis como en la células T ha sido identificado, descubriéndose [49] que la disfunción de varios tipos de células madre podría jugar un papel clave en la disregulación de la respuesta inflamatoria en la psoriasis. Por esta razón explorar dichos mecanismos en detalle abre la puerta a **nuevas oportunidades en el tratamiento de esta enfermedad**. Las células madre mesenquimales (**MSC**) presentan un patrón anormal en las citoquinas que secretan, lo que podría influir en los queratinocitos induciendo su proliferación y limitando su capacidad de apoptosis. Respecto a la disregulación de linfocitos T se ha planteado el papel que juegan las células madre hematopoyéticas (**HSC**) en la médula ósea, cuya disregulación podría estar determinada genéticamente; estos trastornos pueden transmitirse mediante un trasplante de médula ósea. Así mismo enfermedades hematológicas como la leucemia pueden provocar una remisión

de la psoriasis [49], por lo que se plantean **transplantes de médula ósea** sana con el fin de tratar la psoriasis.

LACTOBACILLUS PENTOSUS

L. pentosus es una bacteria probiótica que puede encontrarse en el tracto gastrointestinal, y que se utiliza habitualmente en la industria alimentaria para la fermentación de alimentos de uso cotidiano. Un reciente estudio [48] ha determinado el efecto *in vivo* del *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 en modelos de ratones con inflamación cutánea psoriasis-like inducida por imiquimod. En estos modelos la administración oral de esta bacteria probiótica disminuyó significativamente las lesiones descamativas eritematosas. Así mismo las pruebas con PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) demostraron que el tratamiento con *L. pentosus* disminuyó también significativamente los niveles de citoquinas pro-inflamatorias, incluyendo niveles de TNF-alpha y el eje de las citoquinas asociadas a IL-23/IL-17A (es decir, IL-23, IL-17A/F e IL-22) en la piel. Otro hallazgo relevante muestra la disminución en el bazo de los linfocitos CD4 Th17 y Th22 productores de IL-17 e IL-22. En conjunto el *L. pentosus* parece desvelarse como un útil tratamiento potencial de la psoriasis en un futuro próximo por su actividad beneficiosa en la regulación de la respuesta inmune [48].

BoNTs

Cada vez existen más evidencias acerca de los **efectos biológicos** que exhiben las **neurotoxinas botulínicas (BoNTs)** en varios tipos de células humanas, con implicaciones clínicas. Los receptores BoNT y las dianas intracelulares no son sólo para la neurotransmisión; se han hallado tanto en células neuronales como en células no neuronales, aunque hay diferencias en la forma de unión y de acción de los BoNTs entre unas y otras. Las células no neuronales expresan una o más **proteínas de unión BoNT-A** y/o hendiduras **diana SNAP-25** que incluyen, entre otros, a los **queratinocitos epidérmicos** así como en **fibroblastos dérmicos** y células endoteliales vasculares. Estudios experimentales demuestran la utilidad de BoNT/A para proteger colgajos, facilitar la curación de heridas, disminuir el grosor de las cicatrices hiperqueratósicas, producir efecto anti-envejecimiento y mejorar la dermatitis psoriasiforme, aunque en este último caso la efectividad, por el momento, sólo se ha demostrado en ratones [24].

PAPEL DE LA VITAMINA B12

Nuevas investigaciones [51] concluyen que el uso de emolientes con vitamina B12 demuestra una mayor eficacia en el tratamiento de la psoriasis frente a las clásicas cremas emolientes de glicerol-petrolatum, con una significativa reducción en el tiempo en que se alcanza el PASI 75. De este modo se plantea el papel de la B12 como una herramienta futura en el algoritmo del tratamiento de la psoriasis [51].

BIOMIMÉTICA

Otro aspecto a tener en cuenta es que los recientes avances en el desarrollo de la **biomimética in vitro de piel humana**, con la creación de piel humana artificial que incluye componentes esenciales como vasculatura o melanocitos, incorporando así las funciones fisiológicas de la piel humana, ofrece una **nueva herramienta en la búsqueda de fármacos** efectivos, medicina regenerativa e investigación básica para la biología de la piel en el campo de las enfermedades cutáneas como la psoriasis. El uso de células madres pluripotentes inducidas (**iPSC**) y las técnicas de microfabricación en 3D permiten construir complejos modelos *in vitro* de piel humana útiles para la investigación, permitiendo así mismo la opción de generar modelos de enfermedades cutáneas [22].

CONCLUSIONES

La psoriasis es una **enfermedad crónica inflamatoria**, sistémica, cuya manifestación característica es la **afectación cutánea** en forma de lesiones descamativas y/o pruriginosas. Así mismo debe tenerse en cuenta la **afectación articular** y las **comorbilidades** importantes asociadas a la psoriasis, incluyendo riesgo cardiovascular o patología digestiva. La **causa de esta enfermedad es desconocida** aunque se ha demostrado la influencia tanto de mecanismos genéticos como ambientales, y los avances en sus rutas fisiopatológicas permiten descubrir **nuevas dianas terapéuticas** frente a las que diseñar fármacos específicos.

Aún no hay una cura definitiva para la psoriasis pero son los **fármacos biológicos** los que están cambiando el manejo clínico de esta patología, revolucionando el tratamiento al tiempo que permiten una **atención individualizada** en función de las necesidades del paciente. Los avances en la terapia psoriásica continúan produciéndose también con el uso de notables **tratamientos experimentales** empleando, entre otros, neurotoxina botulínica, células madre, *L. pentosus* o nuevos descubrimientos en torno a las propiedades de la vitamina B12. En conjunto cabe suponer que tanto el presente como el futuro del tratamiento de la psoriasis dibujan un panorama prometedor en base a los recientes hallazgos biológicos y los nuevos fármacos que, a día de hoy, ya están desarrollándose.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Richard L. Drake (2006), Gray's Anatomy. Skin. Elsevier.
- [2] Carlos Ferrándiz (2015), Dermatología Clínica, 4ª edición, capítulo 1. Elsevier.
- [3] Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology 3ª ed. Philadelphia: Elsevier Mosby 2012
- [4] Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology 8ª ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010
- [5] High WA, Tomasini CF, Argenziano G, Zalaudek I. Basic Principles of Dermatology. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. Dermatology 3ª ed. Boston: Elsevier Saunders; 2012. p. 1-42
- [6] Menter A, et al. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. Am J Manag Care. 2016 Jun;22(8 Suppl);s216-24
- [7] Levy LL, Solomom SM, Emer JJ. Biologics in the treatment of psoriasis and emerging new therapies in the pipeline. Psoriasis: Targets and Therapies Journal. 2012;2:29-43
- [8] Menter A, Christophers E, Griffiths M. Current and future management of psoriasis. Lancet 2017;370:272-84
- [9] Ferrándiz C, Carrascosa JM. Current strategies for treating erythrodermic and flaring psoriasis. Adv Psoriasis Inflamm Skin Dis 2011;2:119-25
- [10] Whan B. Kim, Dana Jerome, Jensen Yeung; Diagnosis and management of psoriasis; Vol 63: april 2017 | Canadian Family Physician • Le Médecin de famille canadien; 278-285
- [11] Rosen J, Landriscina A, Friedman AJ. Psoriasis-associated fatigue: pathogenesis, metrics, and treatment. Cutis Journal 2016 Feb;97(2):125-32
- [12] E. Higgins. Psoriasis; jun 2017; Medicine Journal, volume 45, issue 6, pages 368-378
- [13] Daniel Pietrzak, Aldona Pietrzak, Dorota Krasowska, Andrzej Borzęcki, Kinga Franciszkiewicz-Pietrzak, Beata Polkowska-Pruszyńska, et al. Digestive system in psoriasis: an update; Arch Dermatol Res (2017) 309:679–693

[14] Dou J, Guo H, Genotype combination contributes to psoriasis: An exhaustive algorithm perspective. PLoS ONE; 2017 Oct 11;12(10):e0186067

[15] Niehues H, Tsoi LC, van der Krieken DA, Jansen PAM, Oortveld MAW, Rodijk-Olthuis D, et al. Psoriasis-Associated Late Cornified Envelope (LCE) Proteins Have Antibacterial Activity. Journal of Investigative Dermatology, Elsevier; 2017 Nov;137(11):2380-2388.

[16] Archer NK, Dilolli MN, Miller LS, Pushing the Envelope in Psoriasis: Late Cornified Envelope Proteins Possess Antimicrobial Activity. Journal of Investigative Dermatology; 2017 Nov;137(11):2257-2259.

[17] Mobbs JI, Illing PT, Dudek NL, Brooks AG, Baker DG, Purcell AW, et al. The molecular basis for peptide repertoire selection in the human leucocyte antigen (HLA) C*06:02 molecule. J Biol Chem; 2017 Oct 20;292(42):17203-17215

[18] Su Y, Wang Q, Yang B, Wu L, Cheng G, Kuang H. Withasteroid B from *D. metel* L. regulates immune responses by modulating the JAK/STAT pathway and the IL-17+ ROR γ t+ /IL-10+ FoxP3+ ratio. Journal of Investigative Dermatology; 2017 Oct;190(1):40-53.

[19] Azevedo A, Torres T. Tofacitinib: A New Oral Therapy for Psoriasis. Clin Drug Investig; 2017 Nov 1. doi: 10.1007/s40261-017-0596-y.

[20] Lee KH, Kronbichler A, Park DD, Park Y, Moon H, Kim H, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) in autoimmune diseases: A comprehensive review. Autoimmun Rev; 2017 Nov;16(11):1160-1173.

[21] Subedi S, Yu Q, Chen Z, Shi Y. Management of pediatric psoriasis with acitretin: a review. Dermatol Ther; 2017 Nov 1. doi: 10.1111/dth.12571.

[22] Abaci HE, Guo Z, Doucet Y, Jacków J, Christiano A. Next generation human skin constructs as advanced tools for drug development. Exp Biol Med (Maywood); 2017 Nov;242(17):1657-1668.

[23] Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Chieosilapatham P, Ogawa H. Friends or Foes? Host defense (antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases. Exp Dermatol; 2017 Nov;26(11):989-998.

[24] Grando SA, Zachary CB. THE NON-NEURONAL AND NON-MUSCULAR EFFECTS OF BOTULINUM TOXIN: A Graceful Opportunity for a Deadly Molecule to Treat a Human Disease in the Skin and Beyond. Br J Dermatol; 2017 Oct 31. doi: 10.1111/bjd.16080.

[25] Lynch M, Ahern T, Sweeney CM, Malara A, Tobin AM, O'Shea D, et al. Adipokines, psoriasis, systemic inflammation, and endothelial dysfunction. Int J Dermatol; 2017 Nov;56(11):1103-1118

[26] Sanda GE, Belur AD, Teague HL, Mehta NN. Emerging Associations Between Neutrophils, Atherosclerosis, and Psoriasis. *Curr Atheroscler Rep*; 2017 Oct 30;19(12):53

[27] Happle R, Kluger N. Koebner's sheep in Wolf's clothing: does the isotopic response exist as a distinct phenomenon? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Oct 28. doi: 10.1111/jdv.14664.

[28] André Vicente Esteves de Carvalho, Rodrigo Pereira Duquia, Bernardo Lessa Horta, Renan Rangel Bonamigo. Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs R. D.* (2017) 17:29–51

[29] Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):274–303.

[30] Xiong H-Z, Gu J-Y, He Z-G, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(3):3156–72.

[31] Chen Y, Qian T, Zhang D, et al. Clinical efficacy and safety of anti-IL-17 agents for the treatment of patients with psoriasis. *Immunotherapy Journal*. 2015;7(9):1023–37.

[32] José Manuel Carrascosa. Nuevos tratamientos en psoriasis. *Med Clin (Barc)*. 2017;149:157-159

[33] Tan KW, Griffiths CE. Novel systemic therapies for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:79-92

[34] Puig L. The role of IL-23 in the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2017.1292137>

[35] Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:418-31

[36] Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. ERASURE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jun ; 31(6) :1004-1013

[37] Farahnik B, Beroukhim K, Abrouk M, Nakamura M, Zhu TH, Singh R, et al. Brodalumab for the treatment of psoriasis: a review of phase III trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6:111-24

[38] Dávila-Sejjo P, Dauden E, Descalzo MA, Carretero G, Carrascosa JM, Vanaclocha F. BIOBADADERM Study Group. Infections in moderate to severe psoriasis patients treated with biological drugs compared to classic systemic drugs: findings from the BIOBADADERM Registry. *J Invest Dermatol.* 2017; 137:313-21.

[39] Chiricozzi A, Romanelli M, Saraceno R, Torres T. No meaningful association between suicidal behavior and the use of IL-17A-neutralizing or IL-17RA-blocking agents. *Expert Opin Drug Saf.* 2016; 15:1653-9.

[40] Mariagrazia G, Evangelia S, Chiara T, Giulio AR, Maria CM, Fabio DA. Obesity, Type 1 Diabetes, and Psoriasis: An Autoimmune Triple Flip. *Pathobiology* 2017;84:71–79

[41] Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D, et al: Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment – a position paper of The Obesity Society and The American Society of Hypertension. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 8–24.

[42] Setty AR, Curhan G, Choi HK: Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1670–1675.

[43] Christopher JE, Bruno F, Hendrik S-K, Tom WJ, Klaus K. Dosing down with biologic therapies: a systematic review and clinicians' perspective. *Rheumatology* 2017; 56:1847-1856.

[44] Huizinga TW, Conaghan PG, Martin-Mola E et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* 2015;35-43.

[45] W. Rungapiromnan, Z.Z.N.Yiu, R.B. Warren, C.E.M. Griffiths and D.M. Ashcroft. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Piaserico, Br J Dermatol* 2017; 176:849–850.

[46] Kirsten Rønholt and Lars Iversen. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 2297.

[47] Ganesh P, Anusha HP. Itolizumab – A New Biologic for Management of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Case Rep Dermatol* 2017;9:141–145.

[48] Yi-Hsing Chen, Chieh-Shan Wu, Ya-Husan Chao, Chi-Chen Lin, Hui-Yun Tsai, Yi-Rong Li, et al. *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice. *Journal of food and drug analysis* 25 (2017) 559-566.

[49] Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, Magdalena Krajewska-Włodarczyk, Anna Kruszewska, Waldemar Placek, Wojciech Maksymowicz and Joanna Wojtkiewicz. Stem Cells as Potential Candidates for Psoriasis Cell-Replacement Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 2182.

[50] Langan EA, Griffiths CEM, Solbach W, Knobloch JK, Zillikens D, Thaçi D. The role of the microbiome in psoriasis: moving from disease description to treatment prediction? *Br J Dermatol.* 2017 Oct 26. doi: 10.1111/bjd.16081.

[51] Del Duca E, Farnetani F, De Carvalho N, Bottoni U, Pellacani G, Nisticò SP. Superiority of a vitamin B12-containing emollient compared to a standard emollient in the maintenance treatment of mild-to-moderate plaque psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2017 Oct 1:394632017736674.

[52] Wcisło-Dziadecka D, Zbiciak-Nylec M, Brzezińska-Wcisło L, Bebenek K, Kaźmierczak A. Newer treatments of psoriasis regarding IL-23 inhibitors, phosphodiesterase 4 inhibitors, and Janus kinase inhibitors. *Dermatol Ther.* 2017 Oct 10. doi: 10.1111/dth.12555.

[53] Aydın E, Tekeli H, Karabacak E, Altunay İK, Aydın Ç, Çerman AA et al. Olfactory functions in patients with psoriasis vulgaris: correlations with the severity of the disease. *Arch Dermatol Res.* 2016 Aug;308(6):409-14

[54] Caldarola G, Milardi D, Grande G, Quercia A, Baroni S, Morelli R et al. Untreated Psoriasis Impairs Male Fertility: A Case-Control Study. *Dermatology.* 2017;233(2-3):170-174.

[55] Cather JC, Ryan C, Meeuwis K, Potts Bleakman AJ, Naegeli AN, Edson-Heredia E et al. Patients' Perspectives on the Impact of Genital Psoriasis: A Qualitative Study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017 Dec;7(4):447-461.