

# I Consenso Nacional de Psoriasis, 2009

**COORDINADORES:** Francisco González Otero, Erika Páez.

**PARTICIPANTES:** Lucila del Rosario Orta Marín, Antonio Rondón Lugo, Carlos Facchin Olavarría, Mauricio Gohman Yahr, Julia A. Rothe de Arocha, Evangelia Kouri Torres, Erika Páez, Gary Sterba\*, Isaura Graterol, Ana María Sáenz de Cantele, Hernán Vargas Montiel, María Elvira Marcano, Aurivi Maymiti Linares Martínez, María Alejandra Rodríguez, Nahil Fabiola Cabrera Goitia, Francisco González Otero.

Dermatólogos, \*Reumatólogo. Venezuela. frgonzalez52@gmail.com

## Resumen:

La Psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria compleja, de curso habitualmente crónico, que afecta a un 1-2% de la población y produce una afectación importante en la calidad de vida de los pacientes. A través de este I Consenso Nacional, nos trazamos como objetivo unificar criterios patogénicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos basados en la evidencia científica disponible y ponerlos al alcance de dermatólogos y especialistas afines con la finalidad primordial de promover una mejor asistencia a los pacientes y que pueda servir de referencia a autoridades sanitarias y hospitalarias.

**Palabras clave:** psoriasis- consenso- patogenia- tratamiento tópico- tratamiento sistémico- terapia biológica.

## Abstracts

Psoriasis is a complex inflammatory cutaneous disease with a generally chronic evolution which affects 1-2% of the general population and produces an important impact on the quality of life of patients. Through this National Consensus I, we have assumed the objective of unifying pathogenic, clinical, diagnostic and treatment criteria, based on the available scientific evidence, and place it at reach of dermatologists and related specialists, with the ultimate purpose of promoting better medical care guidelines for these patients, which can also serve as reference for public health and hospital authorities.

**Key word:** psoriasis-consensus-pathogenicity-treatment topical-treatment, biologic systemic-therapy

## Contenido:

### Epidemiología, calidad de vida, índices de severidad, genética, factores exacerbantes

Lucila del Rosario Orta Marín, Antonio Rondón Lugo, Carlos Fachín Olavarría

### Etiopatogenia

Mauricio Gohman Yhar, Julia Rothe de Arocha, Evangelia Kouris Torres

### Clínica, Clasificación, Diagnóstico, Asociación con otras enfermedades, Artritis Psoriática

Erika Páez, Gary Sterba, Isaura Graterol

### Tratamiento Tópico

Ana María Sáenz de Cantele, Hernan Vargas Montiel, María Elvira Marcano, Aurivi Linares Martínez

### Tratamiento Sistémico

María Alejandra Rodríguez, Nahil Fabiola Cabrera Goitia, Francisco González Otero

**DEFINICIÓN.**

La psoriasis es una enfermedad frecuente, crónica e inflamatoria de la piel y uñas. Su espectro clínico es variable, pudiendo incluir manifestaciones articulares. Tiene una base genética, una patogenia inmune y la influencia de múltiples factores ambientales que pueden desencadenar y/o exacerbar la enfermedad.

**EPIDEMIOLOGÍA.**

La Psoriasis tiene una distribución universal y afecta al 1-2 % de la población general.<sup>1</sup> En el 10-15% se inicia antes de los 10 años de edad. El mayor número de casos se presenta en la segunda década de la vida, siendo el promedio de edad de presentación los 27 años.<sup>2</sup> La distribución por sexo es homogénea. Afecta a todas las razas, pero es menos frecuente en la amarilla, negra, y mongoloide, rara en los indios, sin embargo factores socio-económicos y culturales pueden modificarla<sup>(3-5)</sup>. Las articulaciones pueden estar afectadas en el 5-8 % de los pacientes con psoriasis leve a moderada y del 30-40% de los pacientes con psoriasis moderada a severa;<sup>(6)</sup>. El compromiso ungueal varía del 2-30 % según diferentes publicaciones.<sup>3</sup>

**CALIDAD DE VIDA EN PSORIASIS**

La psoriasis tiene muchas implicaciones en la calidad de vida de los pacientes. Estas implicaciones son múltiples y bidireccionales con alteraciones psicológicas y psiquiátricas como la depresión, el defecto de autoestima, la ansiedad o las disfunciones sexuales. Muchos pacientes, particularmente aquellos con enfermedad grave, están frustrados con el manejo de su enfermedad y por la percepción de falta de eficacia de sus terapias. En otros estudios se evidenció que la psoriasis produce en los pacientes vergüenza en el 89%, ansiedad 50%, baja autoestima 42% y depresión 24%.<sup>7</sup>

**GENÉTICA**

La psoriasis es una enfermedad genética compleja, causada por la interacción de múltiples genes. Recientes estudios genéticos indican que la localización de estos genes varían considerablemente entre poblaciones y familias afectadas<sup>8</sup>.

Se han sugerido varios modelos de herencia para la psoriasis; han sido identificados 9 loci ligados a psoriasis con evidencias estadísticamente significativa (nomenclatura PSORS 1-9)<sup>9-10</sup>. El primer locus asociado (PSORS1) está localizado en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), a nivel del brazo corto del cromosoma 6 (cromosoma 6 p21,3) que contiene los genes HLA y otros 200 genes más<sup>11</sup>, y representa el principal determinante genético de psoriasis, el cual explicaría el 35-50% de la herencia de ésta enfermedad.

Varios loci y alelos HLA están asociados con psoriasis

incluyendo HLA-B13, HLA-B37, HLA-B46, HLA-B57, HLA-Cw1, HLA-Cw6, HLA-DR7 y HLA-DQ9<sup>12</sup>.

El HLA-Cw6 ha demostrado ser un riesgo relativamente alto de psoriasis en poblaciones blancas y un fuerte marcador para psoriasis de inicio temprano. El HLA-Cw1 y HLA-B46 tienen igual prevalencia en pacientes con psoriasis vulgar de inicio temprano y tardío, pero no con psoriasis guttata, y se encuentran asociados con otras enfermedades autoinmunes como miastenia gravis y enfermedad de Graves, el HLA-B27, HLA-B38 y HLA-B39 están fuertemente asociados a artritis psoriática<sup>13</sup>.

Se han propuesto dos grupos de genes diferentes: 1.- Genes específicos de la enfermedad, y 2.- Genes involucrados en la regulación de la respuesta inmune – inflamatoria, la cual puede estar presente en varias de las enfermedades complejas<sup>14</sup>.

Existe clara evidencia de que HLA-Cw6 es el principal alelo para psoriasis, pero solo el 10% de los portadores de HLA-Cw6 desarrollan la enfermedad, significa que genes no MHC están también involucrados, y se han identificado al menos 18 loci susceptibles fuera de la región MHC<sup>15-16</sup>.

Algunos de estos loci parecen predominar en ciertos grupos étnicos<sup>17-19</sup>.

También ha sido demostrada una asociación entre psoriasis vulgar y ciertos haplotipos de factores que controlan la inflamación: (TNF $\alpha$ ) y el factor de crecimiento vascular (VEGF). Otros reportes de asociación no MHC incluyen el grupo de genes que codifican IL1, receptor de la vitamina D, apolipoproteína E, receptor CX3CR1 y genes relacionados con IL10 – IL19, IL20 e IL24<sup>20-22</sup>.

Estos datos sugieren que existen genes modificadores capaces de regular la severidad de la enfermedad en individuos susceptibles y que los productos de estos genes tienen un papel fundamental en la patogénesis de la psoriasis.

Los retrovirus endógenos humanos (HERV) tienen un posible papel en psoriasis y al menos 4 proteínas de estas partículas virus-like han sido caracterizadas<sup>8</sup>.

Basados en los conceptos actuales de la genética de la psoriasis se han propuestos las siguientes hipótesis: 1.- Secuencias repetidas de HERV podrían explicar la genética de la psoriasis y otras enfermedades complejas. 2.- Los diferentes ligando encontrados podrían ser explicados porque múltiples copias de HERV estarían esparcidos en diferentes loci en el genoma y, 3.- La psoriasis podría ser inducida por activación anormal de

una o varias copias de HERV. Como consecuencia, la psoriasis y otras enfermedades complejas no deberían ser consideradas como multigénicas, sino como "multilocular"<sup>8</sup>.

### FACTORES DESENCADENANTES Y EXACERBANTES

Existen una gran variedad de factores desencadenantes, ya sean del episodio inicial, o de exacerbaciones o de reaparición tras remisiones aparentemente completas.

#### a) Infecciones

- 1) Bacterias (Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus)<sup>(23-34)</sup>.
- 2) Hongos (Malassezia, Candida albicans)<sup>35-37</sup>.
- 3) Virus (papilomavirus y retrovirus)<sup>38-41</sup>.

#### b) Drogas

Existen una serie de drogas que pueden agravar la psoriasis o inducir su primera aparición. Las drogas<sup>42-57</sup>, que han mostrado una estrecha relación son: litio, β bloqueantes, anti-inflamatorios no esteroideos, agentes antimaláricos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Otras drogas son:

- Cardiovasculares: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, digoxina, clonidina, amiodarona, quinidina.
- Drogas Psicotrópicas: benzodiazepinas, fluoxetina, carbamazepina y olanzapina.
- Antibióticos: tetracinas, doxiciclina, penicilinas, amoxicilina y ampicilina.
- Misceláneos: β interferón, imiquimod, cimetidina y gemfibrozil.
- Corticoesteroides.

#### c) Dieta y consumo de alcohol

Factores dietéticos tales como ácidos grasos poli-insaturados, gluten y alcohol pueden influir en el proceso de la enfermedad. Pacientes con psoriasis han demostrado tener elevados niveles de anticuerpos contra gliadina, el cual se encuentra en el gluten del trigo.<sup>58</sup>

**d) Trauma.** El trauma en la piel es bien conocido como inductor de psoriasis en piel sana, varios tipos de injuria pueden inducir una respuesta tipo fenómeno de Köbner en psoriasis, tales como cortadas, rascado de la piel y después de quemaduras solares; suele manifestarse de 7 a 14 días después de la injuria.

**e) Estilo de vida y hábitos.** El estilo de vida ha demostrado influir en las manifestaciones de psoriasis. Individuos obesos se presentan con psoriasis más severa, pero la obesidad no parece jugar un papel disparador.<sup>59</sup>

Al contrario de la obesidad, el hábito de fumar si está asociado con el inicio de la psoriasis, y el consumo elevado de cigarrillos está relacionado con un riesgo 2 veces mayor de enfermedad severa.

**f) Aspecto psicossocial.** Eventos de stress agudo, se han relacionado con brotes de psoriasis. Grupos con elevados niveles de stress presentan un mayor índice de severidad

de psoriasis.<sup>9</sup>

## ÍNDICES DE INTENSIDAD Y GRAVEDAD DE LA PSORIASIS

Se necesitan y requieren escalas de valoración de la extensión, actividad y severidad de la psoriasis, que contribuyan a minimizar o eliminar la subjetividad del paciente y del médico, el más conocido es:

### El índice de intensidad y gravedad de la psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index, (PASI)<sup>60-69</sup> el cual

evalúa el grado de eritema (E), infiltrado (I), descamación (D) y extensión (S) de las lesiones con relación al porcentaje del área topográfica comprometida: cabeza (C) 10%; extremidades superiores (S), 20%; tronco (T) 30%, y extremidades inferiores (I) 40%. El PASI se correlaciona muy bien con el grado de severidad de la psoriasis, salvo algunos casos de topografía especial (psoriasis pustulosa). Se valora el E, I y D de las lesiones en una escala de 0 a 4, en la que 1 es leve, 2 moderado, 3 marcado y 4 muy marcado o grave. La extensión de las lesiones en la zona determinada se valora de 0 a 6, siendo 0 la ausencia; 1 <10%; 2, 10 a <30%; 3, 30 a <50%; 4, 50 a 70%, 5, 70 a <90%, y 6, 90 a 100%.

La fórmula con la que se calcula el PASI viene dada por:  

$$\text{PASI} = 0,1 \times S_c \times (E_c + I_c + D_c) + 0,2 \times S_s \times (E_s + I_s + D_s) + 0,3 \times S_t \times (E_t + I_t + D_t) + 0,4 \times S_i \times (E_i + I_i + D_i)$$

Se considera una forma leve cuando la sumatoria es menor de 20 (otros menor a 12)<sup>67</sup>, moderada de 21 a 50 y severa de 51 a 72.<sup>61-70</sup>

Otros dos índices también son considerados para definir severidad de la psoriasis, entre ellas:

- a) Superficie corporal afectada: (**Body Surface Area, BSA**), basado en la regla de los nueve.<sup>65</sup>
- b) Índice de calidad de vida dermatológico (**Dermatology Life Quality Index, DLQI**): diseñado para mayores de edad y se obtiene mediante un cuestionario que evalúa cuánto afectó al paciente el problema de piel en la última semana.

Es útil la "regla de los 10",<sup>67</sup> definiendo como psoriasis grave, pacientes con índices de:

- PASI >10,
- BSA >10,
- DLQI >10.

Otros índices menos utilizados son<sup>68</sup>:

- a) Self Administered Psoriasis Area and Severity Index (SAPASI)<sup>69</sup>.
- b) Psoriasis Log-based Area and Severity Index (PLASI)<sup>70-71</sup>.
- c) Lattice System Physician's Global Assessment (LS-PGA)<sup>72</sup>.

## INMUNOPATOGENIA DE LA PSORIASIS.

No hay un concepto patogénico simple y coherente que explique las características clínicas, histológicas, fisiopatológicas y bioquímicas de la psoriasis. Algunas de las características destacables son:

- 1. Factor hereditario o genético:** Se ha concluido en que la psoriasis es una enfermedad hereditaria, autosómica, poligénica y dominante pero con penetración incompleta.
- 2. Algunas evidencias fisiopatológicas:**
  - a.** La psoriasis afecta a la epidermis, notoriamente a los queratinocitos, en los cuales se incrementa la velocidad de reproducción y tránsito y se altera el proceso de maduración de la queratina; se altera la función de barrera de la capa córnea
  - b.** Hay evidencia de activación de las células de Langerhans y trastornos del funcionamiento melanocítico.
  - c.** Se encuentran alteradas la mayoría de las poblaciones celulares de la dermis .
  - d.** Existe dilatación vascular y aumento del flujo capilar y de la permeabilidad de esos vasos.
  - e.** Hay exocitosis y probable activación metabólica local de los leucocitos polimorfonucleares.
  - f.** Hay exocitosis y varias alteraciones del funcionamiento de los linfocitos y de las linfoquinas que ellos producen. Lo interesante y absolutamente fundamental es que en casi todos los casos se obtiene una eventual restitución ad integrum de la morfología de la piel lesional psoriática, además de la limitación de las lesiones a tejidos queratinizados.

### 3. Teorías sobre patogénesis de la psoriasis:

- a.** Teoría del aumento de la velocidad de reproducción de los queratinocitos.
- b.** Teoría basada en la autoinmunidad con implicación de los linfocitos T.
- c.** Teoría integrativa: Lo que parece suceder en la psoriasis es un fenómeno inflamatorio y pseudo-reparador que recuerda a lo que ocurre cuando la piel es herida sobre todo superficialmente (afectando solo la epidermis y partes superficiales de la dermis), por ejemplo en las excoiaciones. La asociación en estas circunstancias de fenómenos inflamatorios, destructivos y leves, y luego proliferativos y de reparación, recuerda sobremano a lo que sucede en la psoriasis.

## CAMBIOS EN LOS COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO EN LA PSORIASIS.

En la psoriasis juegan un papel importante y complejo una serie de citocinas, moléculas de adhesión y quimiocinas, a saber:

- a. El linfocito T** es la célula predominante en el infiltrado de muchas lesiones psoriáticas. Los linfocitos T activados CD4+ y CD8+, se encuentran en lesiones psoriáticas

incipientes.<sup>73-75</sup>,

- b. En la dermis** predominan los CD4+, que interactúan con las células presentadoras de antígeno (APC) y expresan los antígenos (Ag) MHC clase II, y, en la epidermis, los CD8+. Estos últimos interactúan con las APC que expresan Ag MHC tipo I<sup>76</sup>.
- c. Los linfocitos T activados generan 2 patrones diferentes de citocinas**<sup>77</sup> - células Th1 que producen citocinas IL-2, IFN- $\gamma$ , FNT- $\gamma$  - células Th2 que producen citocinas IL-4, IL-5, e IL-10
- d. Células presentadoras de Ag: (APC)**  
Las células de Langerhans CD1a +, las células dendríticas CD1a, los queratinocitos y las células dendríticas funcionan como presentadoras. Estas al llevar el Ag ante el linfocito T, hacen que este se active. Sin embargo se requieren vías co-estimuladoras entre las APC y los linfocitos T para que la activación sea completa<sup>78</sup>. Entre estas rutas tenemos:  
CD2/LFA-3  
B7/CD28  
VLA-4/VCAM-1  
LFA-1/ICAM-1  
CD40/CD40L
- e. Moléculas de adhesión**  
La E-selectina, la ICAM-1 y la VCAM-1 se encuentran aumentadas en la piel psoriática, la integrina LFA-1 (CD11a/CD18) se encuentra en todos los leucocitos y el Mac-1 (CD11b/CD18) en monocitos, eosinófilos y neutrófilos. La interacción entre las integrinas de las células sanguíneas e ICAM-1/VCAM-1, es crucial en la patogénesis de la psoriasis.<sup>79</sup>
- f. Citocinas**  
Están implicadas en las señales intercelulares esenciales en la patogénesis de la psoriasis. Son mediadores proteicos extracelulares e incluyen la interleuquina, factor estimulante de colonia granulocito-macrófago, interferones, FNT, las quimiocinas y factores de crecimiento.<sup>80</sup>

La célula T es dependiente de la citoquina que participa en la presentación del antígeno y da como resultado final la generación de una célula T de memoria/efectora. Es así como la CPA al expresar CD54 se liga con LFA1 del linfocito T CD4+ nativo, se expresa LFA3 con CD2, el MHC II con CD3, TCR y CD4; el CD86 con CD28; CD40 con CD154 respectivamente. Luego la célula T nativa puede polarizar a cuatro diferentes direcciones: TH1, TH2, TH17 y T reguladora. Si la interleuquina (IL)12 se presenta durante la activación de la célula T nativa se polariza hacia una respuesta TH1 que expresará IFN- $\gamma$ , TNF -  $\gamma$ , IL 22. La respuesta TH2 expresa IL4, IL5, IL13; la respuesta TH17 expresa IL6, IL17 e IL22 y los linfocitos T reguladores expresan IL10 y TGF  $\beta$ .<sup>81-83</sup>

Los linfocitos T de manera inespecífica pueden

activarse por los superantígenos, que inducen la expresión del antígeno linfocitario cutáneo (CLA) en ellos<sup>84</sup>. El CLA se une a las proteínas E selectinas en el endotelio y favorece la exocitosis del linfocito T.

En este proceso también participa el LFA1 (antígeno asociado a la función de los leucocitos) y la ICAM1 (molécula de adhesión intercelular-1) que son mediadores de la firme adhesión y extravasación de las células T y otras células sanguíneas.

En las rutas señaladas al principio se muestran las interacciones de las células con función de presentadoras y algunas con la de mediadores solubles. Estas interacciones son objeto de la terapéutica actual de la psoriasis.

Las citoquinas IL10, IL8 y el TNF - alfa son relevantes en la patogénesis de la psoriasis. La IL10 es producida por los linfocitos TH2 y se ha demostrado que inhibe la producción de citoquinas TH1. Por ende, los niveles de IL10 en las lesiones psoriáticas están disminuidos<sup>85</sup>. El TNF - alfa es una citoquina TH1 producida por los linfocitos T, los queratinocitos activados y macrófagos dérmicos. EL TNF - alfa induce la expresión de las moléculas de adhesión ICAM -1 y ELAM y por ello activa la infiltración leucocitaria de la piel. Estimula la expresión de IL8 que aumenta la acumulación de neutrófilos y linfocitos T. La proliferación epidérmica se estimula mediante la inducción y la expresión de TGF. El TNF - alfa promueve la expresión de autoleucoproteínas cutáneas en la epidermis. El TNF - alfa está aumentado en la epidermis psoriática<sup>86-87</sup>.

La IL8 se genera por los monocitos, linfocitos T, células endoteliales, fibroblastos de la dermis, neutrófilos y queratinocitos. La producción de esta citoquina se estimula por la IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF - alfa e INF -  $\alpha$ . La IL-8 es quimiotáctica de neutrófilos y linfocitos T, y activa a los neutrófilos. La IL-8 promueve la proliferación epidérmica; por este motivo en las lesiones de psoriasis se encuentra híper expresada<sup>88</sup>.

**Nuevos protagonistas:** TH17, STAT3 y las IL22, IL23 y la IL20

La IL22 se ha encontrado expresada en la piel de los pacientes con psoriasis<sup>89-91</sup>. Se halla tanto en la piel como en la sangre de los pacientes con psoriasis (no así el INF -  $\alpha$ ) y sus niveles en sangre se correlacionan con la severidad de la enfermedad<sup>92</sup>. Se produce por la activación del linfocito T y las células NK. Regula tres funciones del queratinocito: la primera es la producción de proteínas antimicrobiales, la segunda la migración, y la tercera, la diferenciación. La mayoría de las células T CD4+ de la piel con lesiones de psoriasis pueden producir IL22 e IL17, y esto soporta el rol de los linfocitos TH17 (productores de IL6, IL17 e IL 22) en la patogénesis de la psoriasis<sup>93</sup>.

Por su parte la IL23 es producida por los macrófagos y las células dendríticas. Esta IL es capaz de estimular al linfocito T por la vía TH194. La IL20 participa junto a la IL22 en la diferenciación terminal de los queratinocitos psoriáticos. Afecta al queratinocito por 2 receptores diferentes: IL20RI / IL2Dr2.

De forma interesante el TNF- alfa incrementa la sensibilidad del queratinocito por la IL20<sup>95</sup>. La IL20 y la IL22 activan el gen STAT3 en los queratinocitos<sup>89-92</sup>.

**Células dendríticas.** Recientes estudios han considerado el rol de las células dendríticas y de los péptidos endógenos antimicrobiales en la patogénesis de la psoriasis<sup>96</sup>. Existen 3 tipos de células dendríticas involucradas en la psoriasis:

*Las células de Langerhans en la epidermis;* reconocen y capturan los antígenos, y emigran al ganglio linfático local donde los presentan a las células T<sup>(96-98)</sup>. *Las células dendríticas dérmicas factor XIIIa +;* se encuentran aumentadas en número y maduración en las placas psoriáticas. *Las células dendríticas plasmocitoides,* son también presentadoras pero de baja eficiencia, no obstante, su interés estriba en que se activan en las lesiones psoriáticas (no en la piel sana); y al hacerlo producen grandes cantidades de INF - alfa<sup>99</sup>.

### **Respuesta de los queratinocitos:**

Los queratinocitos pueden ser activados durante la iniciación de la psoriasis principalmente por mediadores producidos por células Th1 (INF- $\gamma$  e IL-22). El grupo de Sabat postula que los mediadores de las células Th17 (IL-6, IL-17 e IL-22), los de los macrófagos y células dendríticas (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-18, IL-19 e IL-20), los últimos mediadores producidos por queratinocitos (TGF- alfa, NGF, IL-19, IL-20) y los producidos por células del estroma en dermis (KGF, insulina-like factor de crecimiento 1 y factor de crecimiento fibroblástico 10) juegan también un importante papel.

La activación de los queratinocitos produce un aumento en la proliferación de estas células y alteración de la maduración de las mismas, lo que origina una respuesta anormal de los clones de linfocitos T de las lesiones psoriáticas<sup>85</sup>. Además, las células inmunes como monocitos, macrófagos y células dendríticas son activadas a través de INF-  $\gamma$ ; estas células entonces activan a las células T a través de IL-23 e IL-6.

Los cambios en la biología de los queratinocitos incluyen un notorio incremento en su proliferación y alteraciones en su diferenciación terminal. Estos cambios son inducidos más bien por las citoquinas IL-22, IL17, y por mediadores de macrófagos /células dendríticas (FNT-  $\alpha$ , IL-6), que por el INF- $\gamma$ . En una fase más tardía, los mediadores de macrófagos/células dendríticas, así como los mediadores

de queratinocitos autocrinos (IL-20, TGF- $\alpha$ ) y mediadores de las células estromales de la dermis, son los que predominan en la activación de queratinocitos.

Se sugiere que dos condiciones deben cumplirse para el inicio de la psoriasis: la presencia de células inmunes activadas con función específica en piel y la disfunción de los queratinocitos. A su vez, la activación del sistema inmune en la piel ocurriría por tres factores:

1. La generación de células Th1 y Th17 específicas para el receptor en piel, 2. Un incremento de las células endoteliales y vasos sanguíneos dérmicos que favorecen la infiltración de las células inmunes de la piel y 3. La deficiencia de mecanismos que inhiban la activación del sistema inmune <sup>96</sup>.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El diagnóstico de la psoriasis es fundamentalmente clínico. Se caracteriza por placas y pápulas eritematosas secas de varios tamaños, redondeadas, circunscritas y cubiertas por escamas abundantes de color blanco plateado-grisáceo, de aspecto "micáceo", rodeadas de piel sana y curiosamente poco pruriginosas. La lesión es eritematosa por la acentuada vascularización de la dermis y al levantar las escamas con un objeto como se observa un puntillado hemorrágico (signo de Auspitz).

Las lesiones pueden ser limitadas o extensas, son simétricas y afectan preferentemente las extremidades (codos y rodillas), cuero cabelludo, región sacra, palmas y plantas. Los traumatismos ligeros, producen lesiones semejantes a las ya existentes y se denomina fenómeno de Köebner o respuesta isomórfica.

### PATRONES CLÍNICOS

Diversos patrones de la psoriasis han sido descritos:

**PSORIASIS VULGAR:** También llamada psoriasis en placa, es la forma más frecuente de presentación de la psoriasis y está presente en el 80 a 90 % de los pacientes. Diagnóstico diferencial: dermatitis seborreica, liquen simple crónico, liquen plano, pitiriasis rosada, pitiriasis *rubra pilaris*, dermatitis atópica, *tiña corporis*.

**PSORIASIS EN GOTA:** Caracterizada por erupción de pequeñas pápulas eritemato descamativas, entre 2 y 10 mm, que afecta tronco y extremidades en forma generalizada y respeta palmas y plantas. Frecuentemente es precedida por una infección de amigdalitis o faringitis por estreptococo B hemolítico o por una infección viral. Ha sido fuertemente asociada con HLA-cw6. Diagnóstico diferencial: eccema numular, pitiriasis rosada, pitiriasis liquenoide crónica, liquen plano, *tiña corporis*, sífilis secundaria.

**PSORIASIS INVERTIDA:** Lesiones localizadas en zonas de pliegues cutáneos como axilas, región genitocrural, cuello, en ocasiones la cara. La descamación es mínima o ausente mostrando un eritema intenso, brillante, claramente demarcado, siendo afectada notoriamente por la sudoración. Diagnóstico diferencial: candidiasis, eritrasma, dermatitis seborreica, dermatitis atópica, dermatitis por contacto.

**ERITRODERMIA PSORIÁTICA:** Representa la forma generalizada, que afecta a más del 90% de la superficie corporal: están presentes todos los síntomas pero el eritema es el más pronunciado.

Existen algunas formas de presentación de eritrodermia, como progresión de una psoriasis en placa, abruptamente por intolerancia a fototerapia o reversión de una psoriasis pustulosa generalizada, con disminución y ausencia de pústulas. Diagnóstico diferencial: eritrodermia de diferentes etiologías, entre otras: dermatitis por contacto, eccema con autoecematización, dermatitis atópica, drogas, síndrome de Sézary, pitiriasis *rubra pilaris*.

### PSORIASIS PUSTULOSA :

#### A. GENERALIZADA O VARIEDAD VON-ZUMBUSCH:

Forma aguda, generalmente precedida por otras formas de psoriasis. Se inicia con fiebre y malestar general, previo a la aparición abrupta de pequeñas pústulas entre 1-3 mm, monomórficas, estériles, sobre una piel eritematosa, edematosa, muy dolorosa; las pústulas se diseminan en tronco y extremidades e inclusive en el lecho ungueal, palmas y plantas, mientras el eritema se presenta en forma de parches que confluyen hasta generalizarse. Está asociada a manifestaciones sistémicas. Los precipitantes pueden ser infecciones intercurrentes, una enfermedad sistémica concomitante o la brusca supresión de corticoides potentes. Diagnóstico diferencial: candidiasis superficial, erupción por drogas pustular, dermatosis pustular subcórnea, síndrome de piel escaldada, pénfigo eritematoso o foliáceo.

**B. PSORIASIS PUSTULOSA TIPO ANULAR:** Es una variante rara, que puede aparecer como el inicio de una psoriasis pustulosa, son lesiones tipo pústulas sobre eritema en forma circinada o anillos alargados que semeja al eritema anular centrífugo pero sin compromiso sistémico.

**C. PSORIASIS PUSTULOSA EXANTEMÁTICA:** Ocurre en pacientes sin historia de psoriasis y después de un proceso infeccioso viral o ingesta de medicamentos, y consiste en pústulas sobre eritema que se generaliza. Se diferencia de la psoriasis pustulosa de Von-Zumbusch en que no hay síntomas constitucionales y no vuelve a recurrir.

**D. LOCALIZADA:****D.1 FORMA PUSTULOSA PALMO-PLANTAR:**

Presenta pústulas amarillentas sobre las palmas y plantas; las pústulas pueden ser hasta de 5 mm de diámetro y cuando involucionan se tornan marrones y luego secan y descaman. La pustulosis palmoplantar se asocia con anomalías osteoarticulares. Diagnóstico diferencial: sífilis secundaria, eccema dishidrótico, dermatitis de contacto.

**D.2 ACRODERMATITIS CONTINUA DE HALLOPEAU:** Es una erupción crónica de pústulas en dedos (más en manos que pies), que se extienden próximamente hasta unirse y formar grandes áreas que alcanzan el dorso de manos y pies; los pliegues ungueales son afectados desde el inicio y frecuentemente afecta el lecho e incluso la matriz ungueal resultando en onicodistrofia severa. Puede estar asociada con psoriasis pustulosa de Von-Zumbusch.

**E. LOCALIZACIONES PARTICULARES:**

**E.1 PSORIASIS UNGUEAL:** La uña es frecuentemente afectada por psoriasis en más del 50% de los pacientes. Las lesiones más comunes son los hoyuelos o "pitting", y la onicolisis distal, pero la decoloración amarillo naranja, o "uñas con gotas de aceite", y la hiperqueratosis también son comunes; las menos frecuentes pero que pueden estar presentes son: onicorrexia, surcos de Beau, eritema de la lúnula y engrosamiento de la lámina ungueal. La psoriasis ungueal en 50 a 80% es un indicador de posible artritis psoriática.

**E.2 PSORIASIS DEL CUERO CABELLUDO:** Con frecuencia es la primera e incluso la única localización de la psoriasis, se caracteriza por placas eritematosas, descamativas a veces infiltradas, con descamación micéica y pruriginosas; pueden estar localizadas en las áreas de implantación del pelo o comprometer todo el cuero cabelludo; suelen ser más persistentes que el resto de las lesiones del cuerpo.

**E.3 PSORIASIS DEL ÁREA DEL PAÑAL:** Es una localización poco frecuente; usualmente comienza entre los 3 y 6 meses y primer año; se presenta como máculas eritematosas; posteriormente aparecen pápulas/placas eritematoso-descamativas no tan queratósicas como en otras localizaciones. A diferencia de otros tipos de psoriasis, responde bien a tratamiento tópico y desaparece después del año.

**E.4 PSORIASIS LINEAL:** Es una variante rara de la psoriasis que se presenta como una placa psoriática en forma lineal habitualmente en miembros inferiores o en tronco siguiendo un dermatomo. Diagnóstico diferencial: con *nevus* verrugoso inflamatorio lineal, liquen plano lineal.

**E.5 ARTRITIS PSORIÁTICA:** Enfermedad autoinmune genéticamente determinada, caracterizada por la presencia de artritis seronegativa, oligo o poliarticular con compromiso cutáneo y ungueal de psoriasis. La etiología de la artritis psoriática aún no ha sido determinada pero factores genéticos 100-102, ambientales e inmunológicos<sup>103-104</sup>, han sido reportados.

Tiene una prevalencia de 0,02-0,24% en la población general, del 5-8% en pacientes con psoriasis leve a moderada y 30 - 40% en pacientes con psoriasis moderada a severa 104. Presenta un pico de incidencia entre los 30-50 años, excepto la forma mutilante que aparece en una etapa más temprana con igual incidencia por sexo, a excepción de la forma espinal que predomina en hombres y la forma juvenil en mujeres. Se ha observado que la artropatía precede a la psoriasis en un 15 a 20%, posterior a las manifestaciones cutáneas en un 65 a 75% y de forma simultánea en un 10 a 15%. La artritis psoriática es una enfermedad de articulaciones periféricas, columna y entesis (inserciones tendinosas al hueso)

La Artritis Psoriática pertenece al grupo de las espondiloartropatías caracterizadas por presentar factor reumatoide negativo, péptido anticíclico citrulinado negativo y se relaciona a la presencia del alelo HLA-B27, principalmente en pacientes con compromiso del esqueleto axial. Es característico encontrar en estos pacientes entesitis, dactilitis, iritis, artritis periférica con características poliarticulares y oligoarticulares, simétrica o asimétrica, espondilitis y una progresión de la enfermedad muy variable.

**Criterios para el diagnóstico de Artritis Psoriática (CASPAR)<sup>105</sup>**

Enfermedad inflamatoria articular (articulación, columna o entesis) acompañada de:

- a. Psoriasis: actual (2), pasada (1), familiar (1) ,
- b. Distrofia ungueal (1)
- c. Factor Reumatoide Negativo (1)
- d. Dactilitis: Actual (1), Pasada (1)
- e. Radiografías (mano o pie) con formación de hueso nuevo juxta/articular (1)

Debe de tener enfermedad inflamatoria articular y 3 puntos (colocados en paréntesis) de las otras categorías.

- Según el tipo y número de articulaciones comprometidas se describen el tipo de artritis. Moll y Wright<sup>106</sup>. describen 5 formas: oligoarticular asimétrica, poliarticular simétrica, interfalángica distal, periférica mutilante y espinal:
  - a. Oligoarticular asimétrica 80%, con afectación

asimétrica de pequeñas articulaciones.

- b. Poliarticular simétrica 5%, con afectación simétrica similar a la artritis reumatoide.
- c. Interfalángica distal 5%, es casi patognomónica de la artritis psoriática.
- d. Mutilante 5%, con afectación articular destructiva.
- e. Espondilitis psoriática espinal 5%, con afectación inflamatoria de columna.

### DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico de psoriasis se basa fundamentalmente en las características clínicas, por lo cual es importante considerar:

1) Antecedentes personales. 2) Antecedentes familiares: el 30% tiene historia familiar de la enfermedad. 3) Tipo de lesiones y localización: piel, cuero cabelludo, uñas, articulaciones. 4) Biopsia cutánea: no siempre es característica y varía según el tipo y el tiempo de evolución de la lesión; la muestra debe tomarse de lesiones tempranas o del borde de extensión de una placa. Las alteraciones histológicas son básicamente:

- Acantosis regular con ensanchamiento basal de crestas interpapilares epidérmicas, adelgazamiento suprapapilar de la epidermis, capa granulosa disminuida o ausente, paraqueratosis confluyente, Pústulas espongiiformes de Kogoj y microabscesos de Munro, elongación y edema de la papila dérmica, vasos dérmicos prominentes y tortuosos, infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular superficial.

Exámenes complementarios son requeridos de acuerdo a las necesidades diagnósticas y terapéuticas, tales como: hemograma completo, eritrosedimentación, proteína C reactiva, glicemia e insulina basal y postprandial, perfil lipídico, función hepática, función renal, serología para HIV, hepatitis B y C, AAN y factor reumatoide (en caso de sospechar artropatía psoriática), Rx de tórax y de articulaciones, cultivo nasal y faríngeo (en caso de sospecha de psoriasis en gotas), examen micológico de uñas.

### TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS

El manejo de la psoriasis incluye la educación del paciente sobre la cronicidad de la enfermedad, expectativas realistas y el uso de medicamentos apropiados<sup>107</sup>.

Entre los factores a considerar para la elección del tratamiento destacan<sup>108</sup>:

1. Tipo de psoriasis, 2. Presencia de artritis, 3. Severidad y extensión: PASI *score* y área de superficie corporal, 4. Enfermedades concomitantes, 5. Síntomas, 6. Ingesta de medicamentos y otras drogas, 7. Localización de las lesiones y compromiso de áreas especiales como: cara, zonas

intertriginosas, genitales, cuero cabelludo, uñas, palmas y plantas, 8. Condiciones especiales como: embarazo, lactancia, infección HIV o Hepatitis C, 9. Evolución estable o inestable, 10. Sexo y edad del paciente, 11. Actividad laboral y consideraciones sobre la calidad de vida, 12. Respuesta a terapéuticas anteriores, 13. Dificultad para realizar el tratamiento, 14. Accesibilidad al tratamiento, 15. Experiencia del médico tratante y 16. Factores económicos. Tabla 1.

### MODALIDADES TERAPÉUTICAS<sup>108</sup>

- a. **Monoterapia:** se usa sólo un agente terapéutico.
- b. **Combinaciones:** puede aumentar la eficacia; permite reducir las dosis de cada agente y la toxicidad de los mismos.
- c. **Rotacional:** uso de una terapéutica por cierto tiempo (uno o dos años) para luego rotar a otra alternativa. Esto reduce la toxicidad y puede disminuir la resistencia al tratamiento.
- d. **Secuencial:** uso inicial de medicaciones muy eficaces para inducir remisiones, para luego reemplazarlas por terapéuticas menos eficaces pero con significativa menor toxicidad.
- e. **Intermitente:** pacientes con remisiones prolongadas pueden suspender un tratamiento por períodos variables.

### TRATAMIENTO TÓPICO

El tratamiento tópico es la terapia de elección para la mayoría de los pacientes<sup>109</sup>. Los candidatos para tratamiento tópico son los pacientes con psoriasis en placas leve a moderada<sup>110</sup>. Sin embargo, aun los pacientes con enfermedad limitada a palmas, plantas, cabeza, cuello o genitales pueden considerarse con enfermedad moderada a severa y probablemente ameritan también tratamiento sistémico. El tratamiento tópico debe individualizarse y simplificarse. Existe un arsenal terapéutico variado disponible, entre los que se encuentran:

#### 1. CORTICOSTEROIDES TÓPICOS

Los esteroides tópicos continúan siendo los medicamentos más ampliamente prescritos para la psoriasis en placas<sup>111</sup>.

#### Mecanismo de Acción:

El corticoesteroide difunde dentro de la célula blanco y se une al receptor citoplasmático de corticoesteroides. El complejo corticoesteroide-receptor de corticoesteroide sufre un cambio conformacional y atraviesa el núcleo donde se une a sitios específicos en el DNA, regulando la transcripción de varios RNA mensajeros influyendo así, en la síntesis de proteínas (enzimas, citocinas, etc). El receptor de glucocorticoides se encuentra en casi todas

las células, y es el responsable de la larga lista de efectos de los glucocorticoides. Entre ellos tenemos: efecto antiinflamatorio: reduce el número y la función las células de Langerhans, polimorfonucleares, monocitos, linfocitos y mastocitos; reduce la síntesis de citocinas como IL-1, 2, interferón gamma, factor de necrosis tumoral; efecto vasoconstrictor: aumenta la respuesta vascular a epinefrina y norepinefrina; efecto antiproliferativo y atrofógeno: reduce la actividad mitótica en la epidermis, aplanando la capa basal y adelgaza el estrato córneo y promueve la atrofia al inhibir la proliferación, migración, quimiotaxis y síntesis de proteínas de los fibroblastos; reducción de elastina y colágeno. Estos mecanismos son los responsables de los efectos beneficiosos de los esteroides tópicos en la psoriasis y justifica su uso.<sup>110-112</sup>

*Uso clínico:* Los esteroides varían en su eficacia de acuerdo a su potencia, teniendo como contraparte a su eficacia terapéutica los efectos colaterales. Las formas de presentación son: ungüento, crema, loción, loción capilar, champú; y debemos adecuar el vehículo al área afectada; se utilizan en forma tópica o intralesional. Se aplican una vez al día por un tiempo aproximado de dos semanas consecutivas, adecuando el vehículo al área afectada. Se utiliza solo o combinado con queratolíticos, emolientes, análogos de la vitamina D o retinoides<sup>112-13</sup>.

## 2. ANÁLOGOS DE LA VITAMINA D

Se presentan como la segunda elección terapéutica en el tratamiento de la psoriasis leve a moderada. Son más eficaces combinados con esteroides tópicos y se utilizan como tratamiento de mantenimiento. Actualmente existen tres compuestos: calcitriol, calcipotriol y taccalcitol<sup>111</sup>.

### Mecanismo de Acción:

La vitamina D en la forma de 1,25 dihidroxivitamina D3 actúa principalmente a través del receptor de vitamina D3 (VDR) para regular crecimiento, diferenciación celular, función inmune y el metabolismo del calcio y fósforo. El VDR forma parte de los receptores nucleares que al ser activado por su ligando, la vitamina D o sus análogos, se une a sitios específicos en el DNA, conocidos como elementos de respuesta de la vitamina D y regulando los genes que contienen; inhibe la proliferación de los queratinocitos y modula la diferenciación epidérmica in vivo. Tiene además, efecto antiinflamatorio, al inhibir la producción de IL-2, IL-6, IFN-gamma y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), bloqueando la actividad de las células T citotóxicas y asesinas naturales.

El beneficio de los análogos de la vitamina D3 es su valor en la terapia combinada, permitiendo reducir la dosis y duración de otros medicamentos antipsoriáticos: esto se ha demostrado con la combinación con corticosteroides tópicos en diversos regímenes de mantenimiento<sup>114</sup>

Los efectos adversos son escasos y el más relevante es la posibilidad de producir hipercalcemia cuando utilizamos dosis altas. Deben aplicarse 1 o 2 veces al día y hay que evitar la exposición solar.

## COMBINACIÓN DE CALCIPOTRIOL Y DIPROPIONATO DE BETAMETASONA:

El interés por la habilidad ahorradora de esteroides de los análogos de la vitamina D3 ha facilitado el desarrollo de un nuevo agente de primera línea para el tratamiento tópico de la psoriasis en placa. Esta combinación en adultos con psoriasis vulgar, reduce el PASI en aproximadamente 45% luego de una semana y en 70% (65%-74.4%) luego de 4 semanas de tratamiento<sup>115-16</sup>. Se aplica una vez al día, garantizándose la seguridad en la terapia de mantenimiento con el producto combinado hasta por 1 año<sup>117</sup>.

Existen diferentes esquemas de terapia de mantenimiento que deben ser individualizados, entre otros: 1. monoterapia con derivado de la vitamina D tópico, 2. mantener en forma de pulso el tratamiento combinado ó 3. derivado de la vitamina D tópico diario y terapia combinada el fin de semana. Puede usarse como terapia adjunta a la terapia sistémica incluyendo agentes biológicos<sup>115</sup>.

## 3. RETINOIDES

**TAZAROTENO**, es el único retinoide tópico disponible para el tratamiento de la psoriasis en placa. Es un derivado sintético acetilénico de la vitamina A.

*Uso clínico:* Disponible en gel o crema al 0.05% y 0.1%. Su uso como monoterapia una vez al día, es moderadamente efectivo para el tratamiento de la psoriasis; por ello se combina con corticosteroides tópicos<sup>118</sup>.

En la práctica clínica parece ser menos efectivo que el calcipotriol con mayor incidencia de irritación local. Una característica positiva del tazaroteno es su habilidad para mantener la respuesta clínica después de discontinuar su administración. Evitar durante el embarazo. Esta droga no está disponible en Venezuela.

## 4. INHIBIDORES DE CALCINEURINA

Los inhibidores de calcineurina, tacrolimus y pimecrolimus, están aprobados para el tratamiento de la dermatitis atópica.

*Uso clínico:* Tacrolimus se halla disponible en ungüento al 0.03% y 0.1% y pimecrolimus en crema al 1%; no son eficaces en el tratamiento de la psoriasis en placa a menos que se utilicen en oclusión; la eficacia en esta forma es superior a calcipotriol pero menor que la de propionato de clobetasol<sup>119</sup>. Su indicación como uso compasivo es de terapia adyuvante en psoriasis facial y/o de las zonas flexurales o intertriginosas.

## 5. DITRANOL O ANTRALINA

Fue utilizada originalmente en 1876 en su forma natural, crisarobina, obtenida del árbol *Andira araroba* (familia *Leguminosae*) en América del Sur, que contiene crisofanolantranol. La primera preparación antipsoriática sintética, antralina, se desarrolló en Alemania en 1916 como una formulación al 0.05%-0.1% en acetona o ácido salicílico y licor carbónico *detergens*.

*Uso clínico:* Es efectivo en la psoriasis en placas limitada. Desde el desarrollo del régimen de Ingram, en 1930, se han realizado esfuerzos para minimizar los efectos adversos y maximizar su efectividad. Es menos eficaz que los esteroides tópicos o los análogos de vitamina D3, pero cuando se combina con fototerapia UVB (régimen de Ingram) se aprecia una respuesta superior a la que se obtiene con fototerapia UVB sola. Aunque ha sido una terapia clásica para la psoriasis por más de 80 años, ha caído en desuso por el advenimiento de drogas cosmeticamente más aceptables e igual o más efectivas <sup>119</sup>.

## 6. ALQUITRÁN DE HULLA

El alquitrán de hulla crudo es ampliamente usado en la dermatología. Consiste en una compleja mezcla de miles de componentes orgánicos. Se obtiene de la carbonización y destilación del alquitrán; es un líquido espeso, oscuro y mal oliente que se ha utilizado para el tratamiento de la psoriasis por más de un siglo <sup>(120)</sup>.

*Uso clínico:* Disponible en ungüentos, champú y soluciones. Al combinarlo con luz UVB reduce la proliferación epidérmica más efectivamente que como monoterapia; esto es conocido como el régimen de Goeckerman. Su eficacia es similar a calcipotriol. En pacientes tratados con PUVA, el alquitrán de hulla se ha considerado como un

factor de riesgo para carcinogénesis.

## 7. TERAPIA TÓPICA COMPLEMENTARIA

Consiste en sustancias que por sí solas carecen o tienen muy poca eficacia terapéutica pero que favorecen la acción de las terapias utilizadas, mejoran el confort del paciente, permitiendo una mayor tolerabilidad de los tratamientos y de la enfermedad en sí. Entre ellas se encuentran los agentes queratolíticos como el ácido salicílico, ácido láctico y urea, disponibles en lociones, cremas, ungüentos, champús, así como emolientes y humectantes del tipo de la vaselina. Entre otras terapias adyuvantes se encuentran la balneoterapia, el termalismo y la helioterapia con aceites, sales, barros y avena.

## TRATAMIENTO TÓPICO DE PSORIASIS EN LOCALIZACIONES ESPECIALES

**Cuero cabelludo:** se complementan los tratamientos convencionales con preparaciones que contengan queratolíticos y reductores como el ácido salicílico al 10-20%, LCD y urea. Es importante individualizar los casos <sup>121-22</sup>.

**Cara, zonas flexurales o intertriginosas y genitales:** son consideradas áreas sensibles y muy propensas a irritación y atrofia. Uso restringido de corticosteroides. Se utilizan derivados de la vitamina D y más recientemente con los inhibidores de la calcineurina <sup>121-22</sup>.

**Psoriasis palmo-plantar:** dependiendo de la severidad de la afección local y de la implicación en la calidad de vida del paciente puede tratarse con corticoesteroides tópicos potentes, combinaciones con ácido salicílico y /o puede tratarse con fototerapia o terapia sistémica <sup>121-22</sup>.

Tabla 1. Factores a Considerar para la Elección del Tratamiento en el Paciente con Psoriasis :

Tipo de psoriasis	Presencia de artritis
• Severidad y extensión: PASI score y área de superficie corporal.	• Enfermedades concomitantes
• Síntomas	• Ingesta de medicamentos y otras drogas
• Localización de las lesiones, compromiso de áreas especiales como: cara, zonas intertriginosas, genitales, cuero cabelludo, uñas, palmas y plantas.	• Condiciones especiales como: embarazo, lactancia, infección HIV o Hepatitis C.
• Evolución estable o inestable	• Sexo y edad del paciente
• Actividad laboral y consideraciones sobre la calidad de vida	• Respuesta a terapéuticas anteriores
• Dificultad para realizar el tratamiento	• Accesibilidad al tratamiento
• Experiencia del médico tratante	• Factores económicos

## ALGORITMO DE TRATAMIENTO TÓPICO DE LA PSORIASIS (Tabla 2)

Para la mayoría de los pacientes el tratamiento tópico es el mejor abordaje terapéutico, siempre debe individualizarse y comprende un esquema general que se divide en tres fases principales:

### PSORIASIS EN PLACAS LEVE A MODERADA

- 1) **Fase inicial o de aclaramiento:** inicialmente esteroide de alta potencia una vez al día por 4 semanas. Si lo anterior no es efectivo, entonces debe indicarse un corticoesteroide oclusivo por 2-4 semanas. Puede requerirse el uso de combinaciones. En el caso de que el abordaje inicial no permita el control adecuado de la enfermedad deben utilizarse la fototerapia o los tratamientos sistémicos.
- 2) **Fase de estabilización:** después de alcanzar una mejoría óptima y satisfactoria, puede iniciarse la fase de mantenimiento o estabilización. En esta fase podemos utilizar calcipotriol una o dos veces al día por 5 días de la semana y esteroides solos o combinados 2 días por semana.
- 3) **Fase de mantenimiento a largo plazo:** preferiblemente debe realizarse con calcipotriol una o dos veces al día. Durante esta fase es importante controlar la severidad de la enfermedad mediante abordajes de estabilización y mantenimiento. En caso de recaídas que requieran

abordaje inicial nuevamente deben preferirse esquemas que incluyan a los corticoides tópicos.

Adicionalmente, el tratamiento tópico permanece indicado en los pacientes sometidos a fototerapia o tratamientos sistémicos lo que permite la reducción de las dosis acumuladas de dichas terapias.

### TRATAMIENTO SISTÉMICO (Tabla 3).

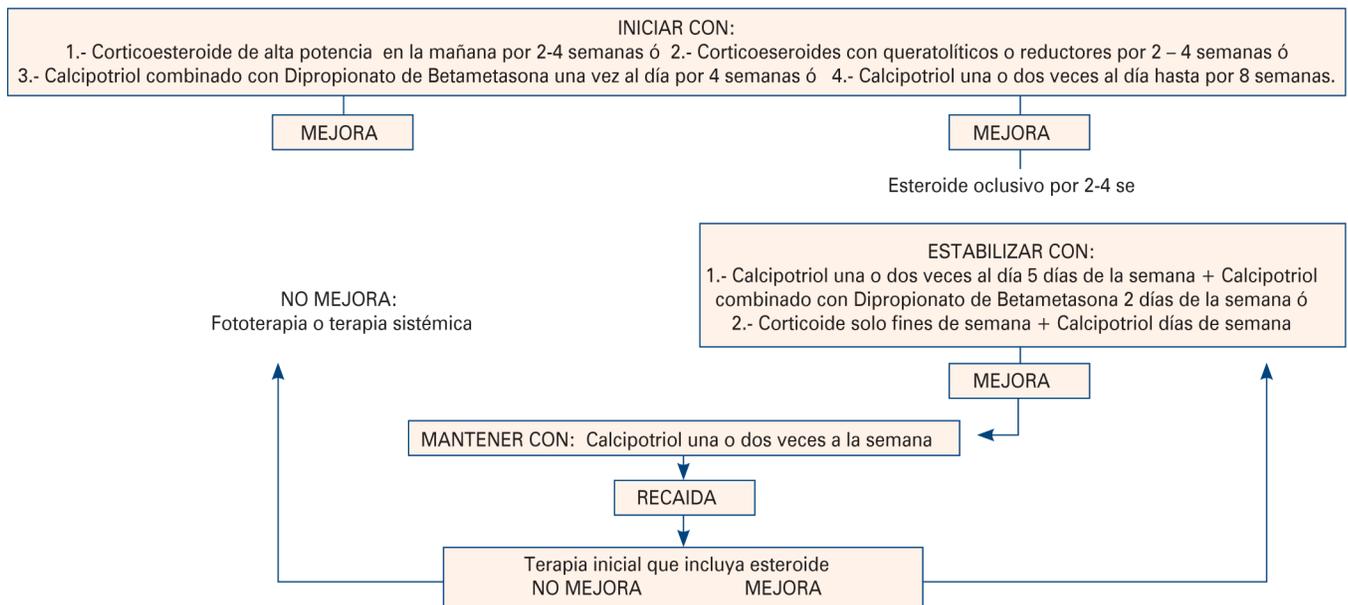
Como en cualquier enfermedad crónica, es importante que el paciente entienda claramente la naturaleza de su enfermedad y logre empatía con su médico. Debe ser advertido para evitar factores exacerbantes, como el alcohol, el cigarrillo, el stress y algunos medicamentos (betabloqueantes, carbonato de litio, antimaláricos e interferón).

Se debe diseñar un plan de tratamiento a largo plazo, tomando en cuenta: perspectiva de embarazos, calidad de vida y costo-beneficio del tratamiento.

Pautas para el tratamiento sistémico:

1. Pacientes con psoriasis de moderada a severa.
2. Falla o resistencia del tratamiento tópico
3. Artritis psoriática
4. Formas eritrodermicas
5. Psoriasis pustulosa

Tabla 2. Algoritmo de Tratamiento Topico de la Psoriasis



6. Formas clínicas con alto impacto en la calidad de vida (afectación facial, palmoplantar, cuello, cuero cabelludo, genitales).
7. Pacientes con terapias tópicas de largo uso con aparición de efectos adversos relacionados a las mismas (atrofia cutánea extensa, supresión del eje hipotálamo suprarrenal, etc).
8. Afectación psicológica por el alto impacto en la calidad de vida del paciente.

Dependiendo de la terapia sistémica escogida se deben solicitar exámenes específicos y siempre tener en cuenta otras co-morbilidades.

### 1. FOTOTERAPIA:

Los pacientes con psoriasis conocen los efectos beneficiosos de la exposición solar en su patología. La fototerapia natural (climatoterapia) se ha utilizado a través del tiempo en la psoriasis con buenos resultados.

Mientras más cercano al ecuador, y menor la latitud, hay más energía en el rango UVB<sup>122,23</sup>. En Venezuela, por nuestra situación geográfica, disponemos de este recurso, advirtiendo evitar la sobreexposición solar en el horario comprendido entre las 10 am y las 4 pm.

### TERAPIA UVB DE BANDA ANCHA

La luz ultravioleta B de banda ancha (280-315 nm) se usa en una fase de inducción, en la cual se logra adelgazar las placas y luego una fase de duración variable entre 15 y 25 tratamientos hasta alcanzar el máximo efecto terapéutico. La luz UV logra su acción a través de su efecto inmunomodulador en la piel<sup>124</sup>. Antes de iniciar cualquier protocolo de tratamiento se calcula la dosis de eritema mínima, la cual va a depender del aparato usado en cuestión o se estima de acuerdo al fototipo del paciente; se inicia con 70 a 75% de la dosis de eritema mínimo y se incrementa en cada visita. El número de sesiones semanales puede variar entre 2 a 5, estimándose que después de la décima o décima segunda sesión debe haber mejoría clínica. Se recomienda tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes que hayan respondido para evitar recaídas tempranas. Durante el tratamiento el paciente debe proteger sus ojos para evitar quemaduras corneales, además debe usar filtros solares en el rostro y protección UV en genitales<sup>123-24</sup>. Hay que evitar este tratamiento en ciertas condiciones.

### TERAPIA UVB DE BANDA ESTRECHA

Usada desde 1990 en Europa, es más efectiva que la anterior y elimina la necesidad de producir eritema. Su longitud de onda está entre 311 y 313 nm,<sup>125-27</sup> Se usan dosis que se van incrementando justo por debajo del rango que produce eritema de acuerdo al tipo de piel según Fitzpatrick. Un tratamiento de terapia UVB de banda estrecha tres veces por semana es tan efectivo como uno de terapia

UVB de banda ancha cinco veces por semana. Se producen menos reacciones fototóxicas y fotoalérgicas con luz UVB de banda estrecha<sup>128-29</sup>. Es importante resaltar que esta terapia no debe exceder las 500 sesiones ya que no se ha determinado su potencial oncogénico.

### FOTOQUIMIOTERAPIA (PUVA)

En la cual se combinan psoralenos por vía oral, con luz ultravioleta A, causó un revuelo investigativo en la década de los 60 y 70. Fitzpatrick y Parrish en Estados Unidos fueron los precursores siendo seguidos por sus colegas en Europa<sup>130</sup>. La fotoquimioterapia permite períodos de remisión mayores que la luz UVB, pero dada la aparición de nuevos medicamentos muy efectivos y que no requieren de equipos especiales para su aplicación y el conocido riesgo de aparición de carcinomas de células escamosas después de 250 tratamientos con PUVA<sup>128</sup> sobre todo en fototipos claros, ya no se usa tanto, aunque sigue siendo una herramienta útil en pacientes seleccionados. En Norteamérica se usa el 8-metoxipsoraleno, en Europa el 5-metoxipsoraleno, el cual es efectivo con menos efectos gastrointestinales. En Venezuela se utiliza con mayor frecuencia el 8-metoxipsoraleno. La dosis recomendada es de 0,4-0,6 mg/kg 1 y media a 2 horas antes de la aplicación. La frecuencia de tratamiento recomendada es de 2 a 3 veces por semana con un total de 20 a 30 sesiones. Durante el tratamiento, y durante las siguientes 24 horas, el paciente debe proteger sus ojos para evitar daños en el cristalino y la retina.

### TERAPIA ULTRAVIOLETA EN COMBINACIÓN CON OTRAS:

En la actualidad se usan combinaciones de luz ultravioleta B de banda ancha y estrecha y PUVA en combinación con tratamientos tópicos y sistémicos, estas combinaciones hechas de manera adecuada, potencian los efectos terapéuticos y disminuyen los efectos colaterales. Se han usado esteroides tópicos, sobre todo inicialmente durante la fototerapia. También se ha usado el calcipotriol, con lo cual se potencia el efecto del tratamiento, teniendo cuidado de no indicarlo inmediatamente antes de la fototerapia ya que se puede inactivar la molécula<sup>130</sup>.

Los retinoides sistémicos con UVB o PUVA son una de las mejores combinaciones<sup>129-30</sup>, reduciéndose el número total de tratamientos necesarios para alcanzar la remisión. El más usado es el acitretin, debe tenerse precaución con las reacciones fototóxicas, reduciendo a la mitad la dosis de fototerapia al introducir el retinoide e ir aumentándola progresivamente.

El metotrexate y la ciclosporina se han usado en combinación con UVB y PUVA, con esta última se puede potenciar la aparición de carcinomas de células escamosas.

En la actualidad, se están llevando a cabo pequeños estudios pilotos con fototerapia y productos biológicos.

## 2. METOTREXATE:

Fue el primer medicamento aprobado por la FDA en 1971 y se mantiene como una de las alternativas más utilizada como terapia sistémica. Es un antagonista del ácido fólico, inhibe la replicación celular vía inhibición de la síntesis de ADN, por interferencia de la síntesis de purinas. Además suprime de manera específica la actividad de las células T.

Es un medicamento útil y efectivo en el tratamiento de la Psoriasis y de la artritis psoriática. Se indica en dosis semanales desde 7.5 hasta 15 mgs en la mayoría de los casos, pudiéndose llegar a 30mg en casos seleccionados. Se recomienda usar ácido fólico 5-10 mgs diarios para prevenir la estomatitis y la anemia macrocítica, también para disminuir los síntomas gastrointestinales<sup>131-132</sup>. No debe administrarse el mismo día del uso del metotrexate para evita la pérdida de eficacia del tratamiento. Es teratogénico, por lo que está contraindicado en mujeres con riesgo de embarazo y debe evitarse el mismo hasta tres meses después de haberse discontinuado la terapia<sup>(132)</sup>.

Los pacientes en tratamiento con MTX deben ser monitorizados con hematologías completas y recuento plaquetario semanal por las primeras 2 semanas, cada dos semanas en los primeros 2 meses y luego mensual durante el resto del tratamiento, así como realizarse pruebas de funcionalismo hepático cada 4 a 8 semanas. Se debe también realizar urea y creatinina así como examen de orina con sedimento urinario cada 3 a 4 meses. Evitar el uso de drogas que contengan sulfas por aumentar su mielotoxicidad, así como el uso de AINES. Aquellas drogas que interfieran con la excreción renal de la droga deben evitarse.<sup>133-134</sup>

Puede producir fibrosis hepática y pulmonar, esta última más frecuente en pacientes con artritis reumatoidea. La realización de biopsia hepática al acumular 1,5 gramos de metotrexate es cada vez menos utilizada, dejándose solo para casos individualizados. En la actualidad en algunos países se está sustituyendo la biopsia por la realización de una prueba de sangre de pro-colageno tipo III el cual detecta fibrosis y cirrosis hepática<sup>135</sup>.

## 3. RETINOIDES:

Son derivados de la vitamina A que se ligan a receptores nucleares de retinoides y alteran la transcripción de genes haciendo que la proliferación y diferenciación de los queratinocitos se normalice. El etretinato, la primera molécula usada fue sustituida por su metabolito el acitretin, la cual tiene igual efectividad con un mejor perfil farmacocinético. Para el tratamiento de la psoriasis se usa

el acitretin. Si bien no hay dosis estandarizadas para su uso en psoriasis lo utilizamos en dosis de 0,5-1 mg/kg de peso/día para el ataque, con dosis de mantenimiento de 10 a 25 mg/día. Para la psoriasis pustulosa se pueden usar dosis mayores. Si bien se puede utilizar en diferentes formas de psoriasis, este retinoide es especialmente efectivo en las variantes pustulosa, palmoplantar y ungueal<sup>(136-137)</sup>. Se puede aumentar su efectividad al combinarse con UVB ó UVA<sup>138-139</sup>. También se ha usado en combinación con metotrexate y ciclosporina A. Se puede usar en niños, pacientes con el VIH y pacientes con riesgo de sufrir neoplasias. No debe utilizarse en mujeres en edad fértil, ya que el acitretin es teratogénico, debiendo esperar no menos de 2 o 3 años para embarazarse. Este potencial teratogénico aumenta cuando se consume con alcohol durante el tratamiento ya que la molécula de acitretin se re-esterifica a etretinato. Se deben solicitar previamente y durante el tratamiento, colesterol, triglicéridos y transaminasas hepáticas trimestralmente.

Los efectos colaterales de los retinoides sistémicos son similares a la hipervitaminosis A: queilitis, xerosis, conjuntivitis, caída del cabello, además dislipidemia, osteoporosis, calcificación de los ligamentos y anomalías esqueléticas; como efectos más raros se puede ver pseudotumor cerebri y hepatitis por retinoides<sup>136-137</sup>.

## 4. CICLOSPORINA A:

Es un inmunosupresor macrocíclico, inhibidor de la calcineurina, que inhibe la activación de células T y liberación de citoquinas y linfoquinas proinflamatorias las cuales indirectamente inhibirían la proliferación de los queratinocitos<sup>(140)</sup>. Esta especialmente indicada en pacientes que tienen psoriasis inflamatoria severa y/o recalcitrante. La dosis recomendada inicialmente es de 5mg/Kg/día. Al alcanzar la remisión se pueden usar dosis de 2,5 a 3 mg/Kg/día. Aunque existen diferentes esquemas de tratamiento una de las variantes más utilizadas es en ciclos cortos intermitentes de doce semanas y de esta forma es bastante efectiva para lograr remisión rápida<sup>140-141</sup>.

No es teratogénica, debe vigilarse cuidadosamente la presión arterial con control diario y la función renal, con control de la creatinina cada 2 semanas luego de iniciado el tratamiento por al menos las primeras 12 semanas. En pacientes tratados previamente con PUVA aumenta el riesgo de cáncer de piel no-melanoma. Entre otros efectos colaterales se puede observar: anomalías de laboratorio (hiperlipidemia, hiperkalemia e hipomagnesemia), hipertricosis, hiperplasia gingival, alteraciones gastrointestinales y neurológicas. Si aparece hipertensión, se debe iniciar tratamiento con bloqueadores de canales de calcio, los cuales ejercerán acción preventiva sobre la nefrotoxicidad, un diurético tiazídico o un inhibidor

de la ECA. La ciclosporina se ha usado en combinación con metotrexate, acitretin, micofenolato de mofetilo, fumarato, sulfazalazina y agentes biológicos<sup>111</sup>.

### 5. ESTERES DE ÁCIDO FUMARICO

Se han usado por más de 40 años en Europa, especialmente en Alemania. Intervienen en el ciclo de la urea y el ácido cítrico. Se han descrito mejorías comparables a las del metotrexate y la ciclosporina A, sin efectos colaterales serios pero si producen molestos efectos gastrointestinales como: diarrea, distensión abdominal, además pueden producir flushing y prurito<sup>111</sup>. En Venezuela no contamos con este recurso terapéutico.

### 6. NUEVO INHIBIDOR DE LA CALCINEURINA ISA247

Recientemente se probó un inhibidor de la calcineurina por vía oral, en un estudio multicéntrico, al azar, doble ciego controlado con placebo, en fase III, demostrando ser seguro y eficaz en psoriasis severa con mejoría del PASI 75 a las 12 semanas, manteniéndose hasta las 24 semanas. Se apreció hipertensión en el 8% de los pacientes y disminución de la tasa de filtración glomerular en unos pocos pacientes, en mucho menos frecuencia que con la ciclosporina A según lo reportado en literatura previa<sup>142</sup>.

### 7. TRATAMIENTOS SISTEMICOS DE SEGUNDA LÍNEA

Aunque no tienen estudios controlados que evidencien su efectividad, se han usado: micofenolato de mofetilo, 6-tioguaninas, hidroxycarbamida, sulfazalazina, azatioprina, y leflunomida<sup>110-111</sup>.

### 8. TERAPIAS BIOLÓGICAS

Dentro del arsenal terapéutico del tratamiento sistémico de la psoriasis actualmente se cuentan con un nuevo grupo de drogas denominadas " *Terapias Biológicas* " ; ellas son proteínas producidas in vitro diseñadas para unirse a blancos extracelulares con la finalidad de bloquear la activación molecular en algún sitio de la cascada de eventos involucrados en el desarrollo de la psoriasis<sup>143</sup>. Los tipos de proteínas utilizados son de tres tipos: anticuerpos, proteínas de fusión y las citoquinas recombinantes.

De acuerdo a su mecanismo de acción se dividen en 2 grupos principales: Moduladores de células T (alefacept ) y los inhibidores del Factor de necrosis tumoral (infiximab, etanercept y adalimumab).

Dentro de los anticuerpos se encuentran el Infiximab, el Adalimumab y mientras que son proteínas de fusión el Etanercept y el Alefacept . Estos son los que actualmente contamos en Venezuela.

Presentan una estructura y función diferente para cada uno de ellos (Tabla 4) y debido a su relativa especificidad

hacia blancos claves en la inmunopatogenia de la psoriasis estas drogas son efectivas en el control de la enfermedad y con menores efectos colaterales en comparación con los agentes sistémicos tradicionales.<sup>144-145</sup>, sin embargo su alto costo relativo limita su uso a pacientes seleccionados.

### ¿Que exámenes debemos solicitar al iniciar el tratamiento con un biológico?

En general es importante destacar que para el uso de todos los biológicos se recomienda un estudio detallado del paciente, ya que todos afectan en mayor o menor grado la inmunidad. Se indican paraclínicos de rutina como lo son: hematología completa ,química sanguínea (glicemia, urea, creatinina, transaminasas, VDRL , HIV), Serologías para Hepatitis B y C, ANA , AntiDNA , Rx de tórax PA y lateral, PPD.

Si el PPD es menor de 5 mm y Rx de tórax normal se puede iniciar el tratamiento inmediatamente. . Si PPD es igual ó > a 5mm con Rx de tórax normal se debe iniciar quimipprofilaxis con Isoniacida 300mgs /día según pautas de MSAS. El tratamiento comenzará 1 mes después de iniciarse la isoniacida.

Para cada biológico basándose en los posibles efectos adversos se hacen recomendaciones de estudios paraclínicos particulares, por ejemplo en el caso del Alefacept, debemos realizar semanal ó al menos quincenal recuento de CD4 y estos deben ser > 250cel/ $\mu$ l antes y durante el tratamiento. Si durante el tratamiento los valores caen por debajo de lo anterior suspenderlo por 2 semanas. Si hay recuperación de los valores se puede reiniciar. Si los valores continúan bajos por más de un mes suspender definitivamente el tratamiento<sup>144-47</sup>. Las indicaciones para el uso de los biológicos se han ido adaptando con el tiempo pero se toma como norma las siguientes sugerencias considerando el tipo de Psoriasis: moderada a severa y artritis psoriática<sup>146-48</sup> (Tabla 5).

Las vías de administración y la dosificación varían de acuerdo fármaco<sup>145-48</sup> por lo que se considerarán los tratamientos estándar para cada uno de ellos (Tabla 6).

Los efectos colaterales de estos fármacos son en general comunes a todos ellos<sup>145-49</sup>, con escasas diferencias individuales (Tabla 7).

En relación a los anti-TNF es importante tener presente que la reactivación de la tuberculosis no es solo en la forma pulmonar sino que se ha observado una mayor proporción de las formas extrapulmonares (llegando a ser de hasta 65% en comparación con la población general que es de 15-25%) . El TNF juega un papel fundamental en la formación de granulomas por la activación de los macrófagos<sup>150-51</sup>.

Tabla 3. Variedades de Tratamiento Sistémico (No Biológicos)

Tipo	Eficacia	Efectos colaterales	Contraindicaciones
Helioterapia	70%	Quemadura, fotodaño, erupciones por luz, foto envejecimiento, carcinogénesis	Absolutas: fotosensibilidad, melanoma Relativas: drogas fotosensibilizantes, fotodaño severo con o sin cancer no melanoma
UVB banda ancha 290-320 nm	70-80%	Quemadura, fotodaño, erupciones lumínicas, fotoenvejecimiento	Absolutas: fotosensibilidad, melanoma Relativas: drogas fotosensibilizantes, fotodaño severo con o sin cancer no melanoma
UVB banda angosta 310-315 nm	80%	Quemadura, fotodaño, erupciones lumínicas, fotoenvejecimiento	Absolutas: fotosensibilidad, melanoma Relativas: drogas fotosensibilizantes, fotodaño severo con o sin cancer no melanoma
PUVA	70-90% remisiones más prolongadas	Fotodaño, erupciones lumínicas, daño ocular, fotoenvejecimiento, prurito, náuseas, riesgo de carcinogénesis	Absolutas: fotosensibilidad UVA, embarazo, lactancia, melanoma Relativas: drogas fotosensibilizantes, foto daño severo con o sin cancer no melanoma, hepatopatía, intolerancia a psolarenos, menores de 12 años
Metotrexate	Reduce PASI 75 en el 70% de los casos. Reduce severidad 50% por lo menos en 75% de los casos	Embriopatía, mielosupresión, hepatotoxicidad, fibrosis pulmonar, alteraciones gastrointestinales, fatiga, linfoma, infecciones	Absolutas: embarazo, lactancia, cirrosis, hepatitis, infecciones activas, insuficiencia hepáticas en actividad Relativas: insuficiencia hepática y renal, alteraciones hematológicas, inmunodeficiencias, alcoholismo, drogas hepatotóxicas, diabetes melitus, ingesta previa de arsénico
Ciclosporina A	Reduce PASI 75 en el 70% de los casos. Muy eficaz para inducir remisiones clínicas en formas severas	Hipertensión, inmunosupresión, riesgo de infecciones, linfomas, cancer no melanoma, hipertrofia gingival, hipertriosis	Absolutas: hipertensión no controlada, alteraciones renales, antecedentes de malignidad. Relativas: Menores de 18 y mayores de 64 años, hipertensión controlada, hepatopatía, embarazo, lactancia, infección activa, alcoholismo, inmunodeficiencia, medicación nefro-hepatotóxica, virus atenuados, embarazo.
Acitretín	Leve a moderada	Anormalidades fetales, muerte feta, toxicidad mucocutánea, alopecia difusa, hiperlipidemia, elevación de enzimas hepáticas	Absolutas: embarazos hasta 3 años de suspensión de la droga, lactancia Relativas: hiperlipidemia, hepatopatía, alcoholismo, osteoporosis, leucopenia, pancreatitis,

Tabla 4. Estructura y Función de los Biológicos para Psoriasis

Medicamento	Estructura	Función
Alefacept	Proteína de fusión de LFA-3 humano y la porción Fc de IgG1	Se une al receptor CD2 en los linfocitos T inhibiendo su activación y reduciendo su número al inducir apoptosis.
Etanercept	Proteína de fusión de porción Fc de IgG1 humana y el receptor extracelular del TNF	Se une al TNF soluble inactivándolo.
Infliximab	Anticuerpo monoclonal quimérico contra el TNF. Compuesto de la región constante IgG1 y regiones murinas variables	Se une al TNF soluble y al unido a las membranas celulares, inhibe la producción de otras citoquinas proinflamatorias.
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal recombinante IgG1 contra el TNF	Se une al TNF soluble y al unido a las membranas celulares.

Tabla 5. Indicación del Uso de Terapia Biológica en Psoriasis

Medicamento	Indicación
Alefacept	Psoriasis de moderada a Severa
Etanercept	Psoriasis de moderada a Severa Psoriasis Pustulosa y Artritis Psoriásica,
Infliximab	Psoriasis de moderada a Severa Psoriasis Pustulosa y Artritis Psoriásica
Adalimumab	Psoriasis de moderada a Severa Psoriasis Pustulosa y Artritis Psoriásica

Tabla 6. Vías de Administración y Dosificación de los Agentes Biológicos en Psoriasis

Medicamento	Nombre comercial	Dosis recomendadas
Alefacept	Amevive	15 mgs IM semanal por 12 semanas, seguidos de periodo de descanso de 12 semanas antes de iniciar otro ciclo de ser necesario.
Etanercept	Enbrel	50mgs SC dos veces por semana las primeras 12 semanas , seguidas de 50mgs SC semanal
Infliximab	Remicade	5mg/kg IV en infusión de 2-3 horas a las 0,2,6 semanas y luego cada 8 semanas
Adalimumab	Humira	40mgs SC cada 2 semanas

Tabla 7. Efectos Colaterales de los Agentes Biológicos

Medicamento	Efectos Adversos comunes	Efectos Adversos serios
Alefacept	Escalofríos, faringitis, mareos, tos, náusea, prurito, mialgias inflamación y dolor sitio de la inyección	Linfopenia, Infecciones serias u oportunistas, posible incremento de malignidades, hepatotoxicidad, reacción de hipersensibilidad
Etanercept	Reacción en el sitio de la inyección, Infecciones respiratorias altas, cefalea, náusea, mareos, tos, dolor abdominal, rash	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones serias u oportunistas incluyendo la reactivación de infecciones tuberculosas latentes,</li> <li>• Pancitonia y anemia aplásica, . desordenes desmielinizantes del SNC,</li> <li>• ICC o empeoramiento de ICC preexistente,</li> <li>• Formación de autoanticuerpos y síndrome lupus like,</li> <li>• Posible incremento de malignidades,</li> <li>• Reacciones alérgicas o anafilácticas en pacientes alérgicos al latex si se utilizan agujas prellenadas.</li> </ul>
Infliximab	Infecciones respiratorias altas, cefalea, náusea, mareos, dispepsia, dolor abdominal, fiebre, fatiga, rash	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones a la infusión,</li> <li>• Infecciones serias u oportunistas incluyendo la reactivación de infecciones tuberculosas latentes,</li> <li>• Pancitonia</li> <li>• Desórdenes desmielinizantes del SNC, ICC o empeoramiento de ICC preexistente,</li> <li>• Formación de autoanticuerpos y síndrome lupus like,</li> <li>• Posible incremento de malignidades</li> </ul>
Adalimumab	Infecciones respiratorias altas, cefalea, náusea, dolor abdominal, fiebre, fatiga, rash, dolor en el sitio de inyección	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones serias u oportunistas incluyendo la reactivación de infecciones tuberculosas latentes,</li> <li>• Pancitonia</li> <li>• Desordenes desmielinizantes del SNC</li> <li>• ICC o empeoramiento de ICC preexistente</li> <li>• Reacciones de hipersensibilidad,</li> <li>• Formación de autoanticuerpos y síndrome lupus like,</li> <li>• Posible incremento de malignidades</li> </ul>

Una de las ventajas de estas drogas en su uso en población joven fértil sin efectos adversos demostrables para las etapas reproductivas, sin embargo, deben evitarse los embarazos y si estos ocurren, discontinuar la droga. Todos corresponden a la categoría B de seguridad en embarazo<sup>149-51</sup>.

Es importante indicarle al paciente que recibe terapia biológica que no debe recibir vacunas a virus vivos ya que su inmunidad está siendo comprometida<sup>149</sup>.

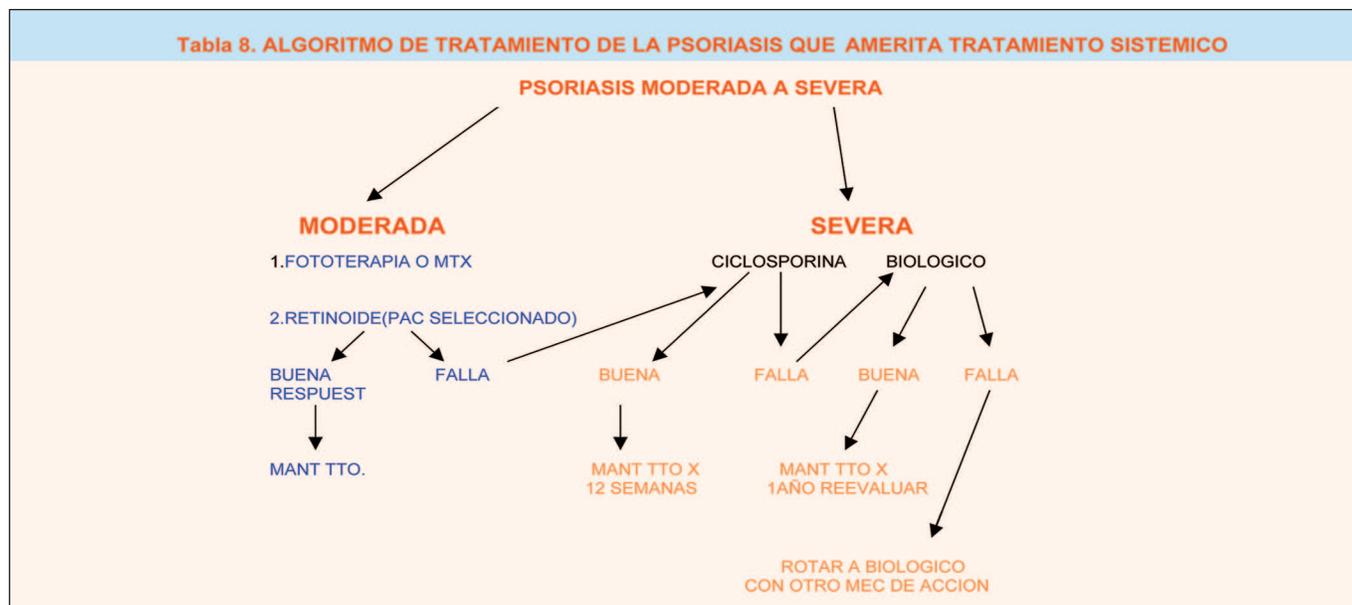
Finalmente es importante resaltar que las terapias biológicas son otra opción terapéutica para la psoriasis moderada a severa con las ventajas de rapidez de acción, menores efectos colaterales comparadas con las terapias convencionales, puede ser utilizado en mujeres en edad fértil pero no durante el embarazo y se pueden utilizar

solos o en combinación con terapias tópicas y algunos tratamientos sistémicos (metotrexate). Sin embargo dentro de sus desventajas se debe destacar su elevado costo y su relativo corto tiempo de uso en comparación con los tratamientos convencionales. Es por ello que tanto los dermatólogos como los pacientes deben conocer los riesgos potenciales y efectos adversos que se asocian a cada uno de ellos para así tomar en conjunto la decisión de cual de estos escoger.

No hay un medicamento que sea efectivo siempre en todos los casos por lo que se debe evaluar la respuesta terapéutica y si el paciente no responde se puede considerar la rotación del biológico.

En la Tabla 8 se muestra el Algoritmo de tratamiento para Psoriasis que ameritan tratamiento sistémico.

**Tabla 8. ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS QUE AMERITA TRATAMIENTO SISTEMICO**



### Referencias bibliográficas

- Heno C., Psoriasis epidemiology and clínica spectrum. Clinical and experimental dermatology 2001., 26. 314-32
- Díaz J. L., Arregui M. A., Izu R., et al. Psoriasis en la Infancia., Piel, V.8., N.2, Febrero 1993, (86-91).
- Stern R., Epidemiología de la Psoriasis., Clínicas Dermatológicas de Norteamérica, 1995, editorial Interamericana, Vol. 4, 779-785
- Yosipovitch G., Mark B.Y., Practical Management of Psoriasis in the Elderly Epidemiology, Clinical Aspects, Quality of Life, Patient Education and Treatment Options Therapy In Practice Drugs Aging 2002; 19 (11): 847-863
- Gladman D, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome., Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl II):ii14-ii17.
- Gladman D. Psoriatic arthritis. Expert Opin Investig Drugs 2000; 9: 1511-1522
- Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life., Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl III):18-23.
- Guilhou J, Molès J. New Hypotheses in the Genetics of Psoriasis and other Complex Diseases. Dermatology 2008; 216:87-92.
- Farber EM, Nall L, Watson W: Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. Arch Der- matol 1974; 109:207-211.
- Theeuwes M, Morhenn V: Allelic instability in the mitosis model and the inheritance of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1995; 32:44-52.
- Elder JT. PSORS1: linking genetics and immunology. J Invest Dermatol 2006; 126(6):1205-06.
- Russell TJ, Schultes LM, Kuban DJ. Histocompatibility (HL-A) antigens associated with psoriasis. N Engl J Med 1972; 287:738-40.
- Choonhakarn C, Romphruk A, Puapairoj C, et al. Haplotype associations of the major histocompatibility complex with psoriasis in Northeastern Thais. Int J Dermatol 2002; 41 : 330-4.

14. Horton R, Wilming L, Rand V, et al. Gene map often extended human MHC. *Nat Rev Genet* 2004;5:889-99.
15. Complex Trait Consortium . The nature and identification of quantitative trait loci: a community's view. *Nat Rev Genet* 2003;4(11):911-6.
16. Babcock AM. Psoriasis genetics: the way forward. *J Invest Dermatol* 2004;122:15-17.
17. Me JB, Cork MJ, Giovanna FS, et al. Interleukin-1: a key inflammatory mediator in psoriasis? *Cytokine* 2006;33:72-8.
18. Enlund F, Samuelsson L, Netback C, et al. Psoriasis susceptibility locus in chromosome region 3q21 identified in patients from southwest Sweden. *Euro J Hum Genet* 1999;7:783-790.
19. Samuelsson L, Enlund F, Fransom A, et al. A genome-wide search for genes predisposing to familia psoriasis by using a stratification approach. *Hum Genet* 1999;105:523-529.
20. Zhang XJ, He PP, Wang ZX, et al. Evidence for a major psoriasis susceptibility locus at 6p21 (PSORS1) and a novel candidate region at 4q31 by genome-wide scan in Chinese Hans. *J Invest Dermatol* 2002;119:1361-1366.
21. Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, et al. IL-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol* 2008;159(5):1092-102.
21. Wu JJ. Interleukin 12, interleukin 23 and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(6):1083.
22. Fry L, Baker B. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clinics in Dermatology* 2007;25:606-615.
23. Telfer NR, Chalmers RJG, Whale K, et al. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol* 1992;128:39-42.
24. Osterlund A, Poppa R, Nikkila T, et al. Intracellular reservoir of *Streptococcus pyogenes* in vivo: a possible explanation for recurrent pharyngotonsillitis. *Laryngoscope* 1997;107:640-7.
25. Molinari G, Chhatwal GS. Streptococcal invasion. *Curr Opin Microbiol* 1999;2:56-61.
26. Rantakokko K, Rimpilainen M, Uksila J, et al. Antibodies to streptococcal cell wall in psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:399-404.
27. Nyfors A, Rasmussen PA, Lemholt K, et al. Improvement of recalcitrant psoriasis vulgaris after tonsilectomy. *J Laryngol Otol* 1976;90:789-94.
28. Hone SW, Donnelly MJ, Power F, et al. Clearance of recalcitrant psoriasis after tonsilectomy. *Clint Otolaryngology Aide Sic* 1996;21:546-7.
29. Leung DY, Gamely M, Tremble A, et al. Bacterial super antigens induce T cell expression of skin-selective homing receptor. The cutaneous Lymphocyte-associated antigen, via stimulation of interleukin-12 production. *J Exp Med* 1995;181:747-53.
30. Leung DYM, Hardback R, Bin P, et al. Presence of Age antibodies to staphylococcal serotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 1993;92:1374-80.
31. Brook I. Secondary bacterial infections complicating skin lesions. *J Med Microbiol* 2002;51:808-12.
32. Tomi NS, Kränke B, Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis and erythroderma, and in healthy control subjects. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:67-72.
33. Travers JB, Hamid QA, Norris DA, et al. Epidermal HLA-DR and the enhancement of cutaneous reactivity to super antigenic toxins in psoriasis. *J Clin Invest* 1999;104:81-9.
34. Baker BS, Poles A, Grouch JJ, et al. Differential reactivity to the round and oval forms of *Pityrosporum* in the skin of patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1997;136:319-25.
35. Baroni A, Paoletti I, Ruocco E, et al. Possible role of *Malassezia furfur* in psoriasis: modulation of TGF- $\beta$ , integrin and HSP70 expression in human keratinocytes and in the skin of psoriasis-affected patients. *J Cutan Pathol* 2004;31:35-42.
36. Leung DYM, Walsh P, Giomo R, et al. A potential role for superantigens in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest. Dermatology* 1993;100:225-8.
37. Fare M, Roth G, Majestic S, et al. Psoriasis: possible reservoir for human papillomavirus type 5, the virus associated with skin carcinomas of epidermodysplasia verruciformis. *J Invest Dermatol* 1998;110:311-7.
38. Ramoz N, Rueda LA, Bouadjar B, et al. A susceptibility locus for epidermodysplasia verruciformis, an abnormal predisposition to infection with the oncogenic human papillomavirus type 5, maps to chromosome 17qter in a region containing a psoriasis locus. *J Invest Dermatol* 1999;112:259-63.
39. Lawoko A, Johansson B, Rabinayaran D, et al. Increased immunoglobulin G, but not M, binding to endogenous retroviral antigens in HIV-1 infected persons. *J Med Virol* 2000;62:435-44.
40. Nikoloff BJ, Wrono-Smith T. Superantigens, autoantigens and pathogenic T cell in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1998;110(4):459-60.
41. Skoven I, Thonnann J. Lithium compound treatment and psoriasis. *Arch Dermatol* 1979;115(15):1185-7.
42. Sarantis D, Walters B. A review and controlled study of cutaneous conditions associated with Lithium carbonate. *Br J Psychiatry* 1983;143:42-50.
43. White SW. Palmoplantar pustular psoriasis provoked by lithium therapy. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:660-2.
44. Tsankov N, Angelova I, Kazandjev J. Drug induced psoriasis recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:159-65.
45. Yeung CK, Chan HHL. Cutaneous adverse effects of lithium: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:3-8.
46. Allan SJR, Kavanagh GM, Herdt RM, et al. The effect of inositol supplements on the psoriasis of patients taking lithium: randomised placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2004;50:966-9.
47. Ockenfels HM, Wagner SM, Keim-Mass C, et al. Lithium and psoriasis: cytokine modulation of cultured lymphocytes and psoriatic keratinocytes by lithium. *Arch Dermatol Res* 1996;288:173-8.
48. Heng MCY, Heng MK. Beta-adrenoreceptor antagonist-induced psoriasisiform eruption. *Int J Dermatol* 1988;27:619-27.
49. Halvey S, Feuennan EJ. Psoriasisiform eruption induced by propranolol. *Cutis* 1979;24:95-8.
50. Cohen AD, Bonneh DY, Reuveni M, et al. Drug exposure and psoriasis vulgaris: case-control and case-crossover studies. *Acta Derm Venereol* 2005;85:299-303.
51. O'Brien M, Koo J. The mechanism of lithium and beta-blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2006;5:426-32.
52. Friedman SS. Pustular psoriasis associated with hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:1256-7.
53. Combleet T. Preliminary and Short report: action of synthetic anti-malarial drugs on psoriasis. *J Invest Dermatol* 1956;22:435-6.
54. Tmavsky K, Zbojanova M, Vloek F. Anti-malarials in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1983;10:833.
55. Wolf R, Schiavo AL. Is transglutaminase the mediator between anti-malarial drugs and psoriasis. *Int J Dermatol* 1997;36:10-3.
56. David M. Psoriasisiform eruption induced by digoxin. Confirmed by re-exposure. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:702-3.
57. Michaelsson G, Gerden B, Ottosson M, et al. Patients with psoriasis often have increased serum levels of IgA antibodies to gliadin. *Br J Dermatol* 1993;129:667.
58. Hamming FA, van der Lely AJ, Neumann HA, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses* 2006;67:768-73.
59. Puig L. ¿Es realmente útil el PASI como parámetro de medida de severidad en la psoriasis?. *Servicio de Dermatología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona*. 2008.
60. Gutiérrez Ylave Z. Evaluación del Índice de Severidad y Área de Psoriasis (PASI), en 157 pacientes del Club de Psoriasis del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, año 2001. *Dermatol. Perú* 2003;13(3):185-188.
61. Van der Kerkhof P. The psoriasis area and severity index and alternative approaches for the assessment of severity: persisting areas of confusion. *Br J Dermatol* 1997;137:661-662.
62. Ashcroft D, Li Wan Po A, Williams H, Griffiths C. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. *Br J Dermatol* 1999;141:185-191.
63. Kruger CG, Feldman SR, Camisa C, et al. Two considerations for patient with psoriasis and clinicians: what defines mild, moderate and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? *J Am Acad Dermatol* 2000;43:281-5.
64. McKenna, Steen RS. The coetaneous movement and new measures of the severity of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:534.
65. Schmitt J, Wetzel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology* 2005;210:194-199.
66. Findlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol* 2005;152:861-867.
67. Jacobson CC, Kimball AB. Rethinking the Psoriasis Area and Severity Index: the

- impact of area should be increased. *Br J Dermatol* 2004;151:381-387.
68. Feldman SR, Fleischer AB Jr, Reboussin DM, et al. The self-administered psoriasis area and severity index is valid and reliable. *J Invest Dermatol* 1996;106:183-6.
  69. Weisman S, Pollack CR, Gottschalk RW. Psoriasis disease severity measures: comparing efficacy of treatments for severe psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2003;14:158-65.
  70. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:563-9.
  71. Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, et al. A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *Br J Dermatol* 2006;155:707-13.
  72. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002;45:1-23
  73. Khang S Voorhees JJ. Immunopathogenesis. Textbook of Psoriasis. Oxford. Blackwell Science, 1999;106-18
  74. Bos JD, Hussenbosch HJ, Krieg SR. Immunocompetent cells in psoriasis In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch dermatol Res* 1983;275:181-189.
  75. Kupper T. Immunologic Targets in Psoriasis. *N Engl J Med* 2003;21:1987-1890
  76. Printz JC. Psoriasis vulgaris, a sterile antibacterial skin reaction, mediated by cross-reactive T-cells? An immunological view of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:326-332.
  77. Baadsgaard O, Gupta AK, Taylao RS et al. Psoriatic epidermal cells demonstrate increased numbers and function of non-Langerhans antigen presenting cells. *J Invest Dermatol* 1989;92:190-195.
  78. Smith CH, Barker JN. Cell trafficking and role of adhesion molecules in psoriasis. Elsevier Ed, Spain 1995;13:151-160.
  79. Bata-Csorgo Z, Hammerberg C, Voorhees JJ, et al. Kinetics and regulation of human keratinocyte stem cell growth in short-term primary ex vivo culture. Cooperative growth factors from psoriatic lesional T lymphocytes stimulate proliferation among psoriatic uninvolved, but not normal, stem keratinocytes. *J Clin Invest* 1995;95:317
  80. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, et al. TH17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity* 2006;24: 677-688
  81. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005;6:1123-1132
  82. Park H Li Z yang XO A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005;6:1133-1141
  83. Leung DYM, Gately M, Trumble A. Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA) *J Exp Med* 1995; 191:747
  84. Mussi A, Bonifati C, Carducci M, et al. IL10 levels are decreased in psoriatic lesional skin as compared to psoriatic lesion free and normal skin suction blister fluids *J Biol Regul Homeost Agents* 1994; 8: 117-20
  85. Ettehad P, Greaves MW, Wallach D. Elevated tumor necrosis factor- $\alpha$  biological activity in psoriatic skin lesions *Clin Exp Immunol* 1994; 96:146-51
  86. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- $\kappa$ B: A Pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066-72
  87. Gillitzer R, Berger R, Mielke V, et al. Upper keratinocytes of psoriatic skin lesions Express high levels of NAP-1/IL8 mRNA in situ. *J Invest Dermatol* 1991;97:73-9
  88. Kunz S, Wolk K, Witte E et al. Interleukin (IL)-19, IL-20 and IL-24 are produced by and act on keratinocytes and are distinct from classical ILs. *Exp Dermatol* 2006; 15: 991-1004.
  89. Wolk K, Kunz S, Witte E, et al. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity* 2004; 21: 241-254
  90. Wolk K, Sabat R. Interleukin-22: a novel T- and NK-cell derived cytokine that regulates the biology of tissue cells. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 367-380.
  91. Wolk K, Witte E, Wallace E et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol* 2006; 36: 1309-1323.
  92. Cargill M, Schrodi S J, Chang M et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 273-290
  93. Lowes M, Bowcock A, Krueger J. Pathogenesis and therapy of psoriasis *Nature* 2007; 445: 866-873
  94. Blumberg H, Conklin D, Xu W F et al. Interleukin 20: discovery, receptor identification and role in epidermal function. *Cell* 2001; 104: 9-19.
  95. Sabat R Phillip S Höflich C Kreutzer S Wallace E Asadullah K et al. Immunopathogenesis of psoriasis *Exp Dermatol* 2007; 16:779-798
  96. Griffiths CEM, Dearman RJ, Cumberbatch M, et al. Cytokines and Langerhans cell mobilization in mouse and man. *Cytokine* 2005; 32: 67-70.
  97. Cumberbatch M, Singh M, Dearman RJ, et al. Impaired Langerhans cell migration in psoriasis. *J Exp Med* 2006; 203: 953-60.
  98. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon- $\alpha$  production *J Exp Med* 2005; 202: 135-43.
  99. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, et al. Psoriatic arthritis (PSA): an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987;62:127-41.
  100. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, et al. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986;13:586-92.
  101. Gonzalez S, Martinez-Borra J, Lopez-Vazquez A, et al. MICA rather than MICB, TNFA, or HLA-DRB1 is associated with susceptibility to psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:973-8.8103.
  102. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, et al. CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis and Rheumatism*, 2006;54;(8):2665-2673.
  103. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3:55-78.
  104. Luba K, Stulberg, D. Chronic Plaque Psoriasis. *Am Fam Physician* 2006;73:636-646.
  105. Callen J, Kruger G, Lebwohl M, et al. AAD consensus statement on psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:897-9.
  106. Lebwohl, M. Psoriasis. *Lancet* 2003;361:1197-204.
  107. Pariser D, Bagel J, Gelfand J, et al. National Psoriasis Foundation. Clinical Consensus on Disease Severity. *Arch Dermatol* 2007;143:239-242.
  108. Menter A, Griffiths C. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007;370:272-84.
  109. Warner M, Camisa Ch. Topical Corticosteroids. In: Wolverson S, editor. *Comprehensive dermatologic drug therapy*. Philadelphia: WB Saunders 2001; p 548-577.
  110. Van de Kerkhof P, Barker J, Griffiths C, et al. Conference report: Psoriasis: consensus on topical therapies. *JEADV* 2007: 1-12.
  111. Sachs D, Baur S, Kang S. Topical Vitamin D3. In: Wolverson S, editor. *Comprehensive dermatologic drug therapy*. Philadelphia: WB Saunders 2001; p 685-694.
  112. Guenther L. Calcipotriene / betamethasone dipropionate: a new topical ointment for psoriasis. *Expert Rev Dermatol* 2006; 1 (6):791-797.
  113. Kragballe K, Van de Kerkhof, P. Consistency of data in six phase III clinical studies of a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment for the treatment of psoriasis. *JEADV* 2006;20:39-44.
  114. Kragballe K, Austad J, Barnes L, et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol /betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet®/Daivobet®/Taclonex®) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2006; 154: 1155-1160.
  115. Prystowsky J, Franck J. Topical Retinoids. In: Wolverson S, editor. *Comprehensive dermatologic drug therapy*. Philadelphia: WB Saunders 2001; p 578-594.
  116. Lin A. Topical Immunotherapy. In: Wolverson S, editor. *Comprehensive Dermatologic drug therapy*. Philadelphia: WB Saunders 2001; p 607-629.
  117. Hessel A, Cruz-Ramón J, Lin A. Agents used for treatment of Hyperkeratosis. In: Wolverson S, editor. *Comprehensive dermatologic drug therapy*. Philadelphia: WB Saunders 2001; p 671-684.
  118. Koo JY. New developments in topical sequential therapy for psoriasis. *Skin Therapy Lett*. 2005;10 (9):1-4
  119. Van de Kerkhof P, Kragballe K. Recommendations for the topical treatment of psoriasis. *JEADV* 2005; 19:495-499.
  120. Krutmann J. Therapeutic photobiology: photoimmunological mechanisms in photo(chemo)therapy. *J Photochem. Photobiol.* (1998) 44(2):159-164.
  121. Michael Zanoli. Phototherapy arsenal in the treatment of psoriasis. *Dermatol Clin* 2004. 22:397-406.
  122. Parrish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1981;76:359-62.
  123. Walters IB, Burack LH, Coven TR, et al. Suberythemogenic narrowband UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:893- 900.

124. Green C, Ferguson J, Lakshmiopathi T, Johnson BE. 311 nm UVB phototherapy- an effective treatment for psoriasis. *Br J Dermatol* 1988;119:691-6.
125. Larko O. Treatment of psoriasis with a new UVB lamp. *Acta Derm Venereol* 1989;69:357-9.
126. Dawes RS, Wainwright NJ, Cameron H, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis: three times or five times weekly treatment?. *Br J Dermatol* 1998;138:833-9.
127. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxypsoralen and long wave ultraviolet light. *N Engl J Med* 1974;291:1207-11.
128. Stern RS, Laird N, Melski J, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma in patients treated with PUVA. *N Engl J Med* 1982;310:1156-61.
129. Kragballe K. Vitamin D and UVB radiation therapy. *Cutis* 2002;70:9S-12S.
130. Lebwohl M, Drake L, Menter A, Koo J, Gottlieb AB, Zanolli M, et al. Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:544-53.
131. Duhra P. Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993;288:466-69.
132. Bawle EV, Conard JV, Wiess L. Adult and two children with fetal methotrexate syndrome. *Teratology* 1998;57(2):51-5.
133. Dutz JP, Ho VC 1998. Immunosuppressive agents in Dermatology. An update. *Dermatol Clin* 16(2): 235-251.
134. TeratoKremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury I patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1829-37
135. Chalmers RJ, Kirby B, Smith A, et al. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 444-50.
136. Alpesh D, Francisca K, James Q, et al. Systemic Retinoid Therapy: A Status Report on Optimal Use and Safety of Long-Term Therapy. *Dermatol Clin* 25 (2007) 185-193.
137. Van Zander JE, Orlow SJ. Efficacy and safety of oral retinoids in psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 129-38.
138. Kest J, Boer J. Combined treatment of psoriasis with acitretin and UVB phototherapy compared with acitretin alone and UVB alone. *Br J Dermatol* 1989; 120: 665-70.
139. Tanew A, Guggenbichler A, Honigsman H, et al. Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: a randomized, double-blind comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 682-84.
140. Kelly A. 2000 Cyclosporine: An Overview. *Curr Probl Dermatol*, Nov/Dec 2000 :268-269
141. Dutz JP, Ho VC 1998. Immunosuppressive agents in Dermatology. An update. *Dermatol Clin* 16(2): 235-251.
142. Papp K, Bissonnette R, Rosoph L, et al. Efficacy of ISA247 in plaque psoriasis: a randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet* 2008, 371:1.337-42 .
143. Kirby B, Griffiths CEM. Psoriasis: the future. *Br J Dermatol*. 2001; 144(suppl 58): 37-431.
144. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46: 1-23.
145. Nelson A, Perace D, Fleischer A, Balkrishnan R, Feldman S. New treatments for psoriasis: Which biologic is best? *J Dermatol Treatment*. 2006; 17: 96-107.
146. Weinberg J An overview of Infliximab, Etanercept, Efalizumab, and Alefacept as Biologic Therapy for Psoriasis. *Clin Therapeutics* 2003; 25 (10): 2487-2505.
147. Thomas V, Yang C, Kvedar J. Biologics in psoriasis: A quick reference guide. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 346-51.
148. Menter A, Griffiths C. Current and future management of psoriasis. *The Lancet* 2007; 370: 272-284.
149. Kipnis C, Myers W, Opeola M, et al. Biologic treatment for psoriasis. *J Am Acad dermatol* 2005; 52 (4): 671-82
150. Rott S, Mrowietz U. Recent developments in the use of biologics in psoriasis and autoimmune disorders. The role of autoantibodies. *BMJ* 2005; 330: 716-720
151. Zeichner J, Lebwohl M . Potential Complications Associated with the Use of Biological Agents for Psoriasis. *Dermatol Clin* 2007; 25(2) : 207-13

**Colega Dermatólogo:** La Revista Dermatología Venezolana representa el medio donde podemos compartir nuestras experiencias profesionales con el resto de la comunidad científica.

Por ello, te invitamos a participar enviándonos tus trabajos, libres o de revisión, comunicaciones breves o cualquier material que consideres útil para la comunidad dermatológica... **contamos con tu apoyo!**

Más información en la página 2, también puedes entrar en [www.svdcd.org.ve](http://www.svdcd.org.ve)  
o envíanos tus trabajos o comentarios a la dirección de correo electrónico [editor.revista@gmail.com](mailto:editor.revista@gmail.com)