

# Psoriasis:

## Opciones terapéuticas en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos

**Néstor Sánchez, MD, FAAD**

Profesor de Dermatología y Patología  
Escuela de Medicina, Universidad de Puerto Rico  
Consultor, Hospital Menonita, Aibonito

**Luis Enrique IV Santaliz-Ruiz, MD**

**Katinna Rodriguez Baisi, MS3**

### Epidemiología

La psoriasis es una enfermedad crónica, inmunológica y genéticamente mediada, que afecta la piel, las articulaciones o ambas.<sup>1</sup> Su prevalencia en Norteamérica y Europa es del 2%.<sup>2</sup> Ocurre igualmente en hombres y mujeres, aunque los hombres podrían manifestar un curso más severo.<sup>3</sup> El 70% de los pacientes sufre una psoriasis leve que puede controlarse con medicamentos tópicos.<sup>4</sup>

La desfiguración y la apariencia de las lesiones pueden generar una reacción negativa en el prójimo, quien muchas veces, por ignorancia, trata de evitar el contacto con los pacientes afectados, lo que puede ocasionar ansiedad, depresión y trastornos psicológicos.<sup>1,5</sup>

### Aspectos clínicos

La lesión típica se caracteriza por placas eritematosas demarcadas con escama plateada (*psoriasis vulgaris*). Suelen surgir en cuero cabelludo, área retroauricular, codos, rodillas, torso, zona extensora de antebrazos y área pretibial, manos, pies, nalgas, genitales y áreas intertriginosas.<sup>1,6</sup> En las uñas puede haber onicólisis distal, distrofia, hoyuelos o decoloración amarillenta en forma de gota de aceite de oliva. En las palmas y plantas, pueden verse hiperqueratosis con fisuras pronunciadas.<sup>6</sup> En las axilas, flexuras inguinales e intergluteal, la psoriasis intertriginosa exhibe placas finas de tonalidad rosada lustrosa y aspecto húmedo con poca o ninguna escama.<sup>1,6</sup>

La psoriasis pustulosa muestra placas eritematosas y pústulas estériles sobreyacentes que pueden manifestarse de forma localizada o generalizada. La forma localizada afecta las palmas y manos con pústulas o solo las puntas de los dedos involucrando las uñas (*acrodermatitis continua suppurativa*).<sup>1</sup>

La *psoriasis guttate* adquiere su nombre por las pápulas en forma de gota o lágrima, y suele afectar a los niños, aunque puede ocurrir en adultos. Un tercio de estos niños eventualmente desarrolla psoriasis en placa. De hecho, el inicio de psoriasis en niños tiende a ocurrir luego de una infección estreptocócica del tracto respiratorio alto.<sup>1,6</sup>

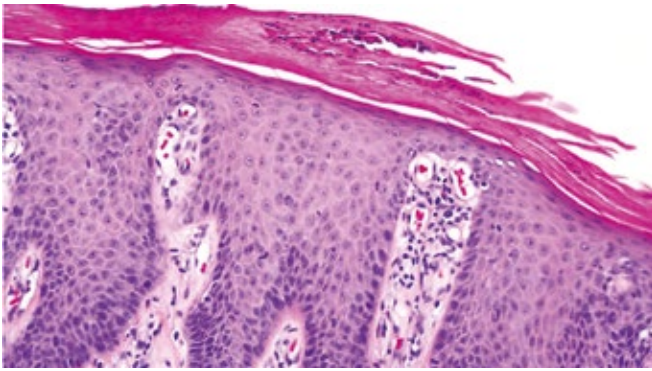
### Factores desencadenantes

La psoriasis puede desencadenarse o exacerbarse por trauma menor, tatuajes, químicos irritantes, quemaduras solares, medicamentos (litio, antimaláricos, betabloqueadores, antiinflamatorios no esteroideos), VIH o infección estreptocócica. La semejanza entre los antígenos del estreptococo y los queratinocitos provoca una reacción autoinmune entrecruzada que desenlaza la *psoriasis guttate* luego de una faringitis en algunos niños.<sup>1,6-8</sup> Los riesgos ocupacionales que impidan la función de la piel como barrera entre el organismo y el medioambiente deben evitarse en el trabajo para mejorar la condición de los pacientes, sobre todo si hay psoriasis palmoplantar.<sup>1</sup>

### Diagnóstico e histopatología

El diagnóstico suele ser clínico, por las características de las lesiones, su distribución e historial personal y familiar del paciente. A veces esto puede ser un reto. En estos casos se realiza una biopsia para distinguir, entre otros, posibles diagnósticos diferenciales como *tinea corporis*, *tinea capitis*, *pityriasis rosea*.<sup>1</sup>

Entre los hallazgos histopatológicos distintivos de la psoriasis se encuentran la acantosis epidérmica, la hiperqueratosis y la paraqueratosis. En la dermis se observa un infiltrado mixto linfohistiocítico y vasos sanguíneos dilatados que alcanzan las puntas de las papilas dermales. De estos vasos emigran neutrófilos que se acumulan en la epidermis formando los microabscesos de Munro.<sup>1,9</sup>



### Patogénesis

La epidermis produce un péptido antimicrobiano llamado catelicidina que, al formar complejos con el ADN, activan las células dendríticas plasmacitoides de la dermis. Estas, a su vez, liberan citoquinas proinflamatorias relacionadas a la patogénesis de psoriasis: interferón  $\alpha$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT $\alpha$ ) e interleuquina 23 (IL-23). La IL-23 impulsa la activación, diferenciación y expansión clonal de las células T auxiliares 17 (Ta 17). Las Ta 17 activadas producen interleuquina 17 (IL-17) e interleuquina 22 (IL-22) que inducen la proliferación de queratinocitos característica de psoriasis. Es por ello por lo que hoy día, las terapias biológicas contra la psoriasis inhiben las vías de FNT $\alpha$ , IL-17 e IL-23.<sup>1</sup>

### Genética

La incidencia de psoriasis es mucho mayor en pacientes con historial familiar.<sup>1</sup> Variaciones en los genes que

codifican el receptor de IL-23 y la región no traducida del receptor de IL-12 B sugieren que las células T, las Ta 17 y las dendríticas juegan un papel protagónico en la inflamación de la psoriasis. Numerosos análisis genómicos vinculan un 50% de la herencia de psoriasis con el alelo HLA-Cw6 del locus de susceptibilidad para psoriasis 1 (PSORS1), localizado en el cromosoma 6p.<sup>10</sup> El PSORS1 se asocia también con la *psoriasis guttate*. Existen, además, mutaciones recesivas en el gen que codifica el receptor de IL-36 que ocasionan la psoriasis pustular generalizada. Es interesante acotar que las alteraciones genéticas en el receptor de IL-23 aumentan el riesgo de desarrollar ambas: psoriasis y artritis psoriásica. Más aun, el gen CDKAL1 se asocia al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y/o a la enfermedad de Chron en pacientes de psoriasis.<sup>1</sup>

### Comorbilidades relacionadas con la psoriasis

Un sinnúmero de enfermedades ocurre con mayor frecuencia en pacientes de psoriasis en comparación con la población general, entre ellas, la artritis psoriásica, la depresión, el linfoma, la enfermedad de Chron, la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome metabólico, la esteatohepatitis no alcohólica y la enfermedad cardiovascular. Todas ellas, en especial la enfermedad cardiovascular, contribuyen significativamente a la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con psoriasis.<sup>1</sup> Solo aquellos con psoriasis severa tienen un mayor riesgo de apoplejía e infarto al miocardio.<sup>1,11</sup>

### Tratamiento

Los fármacos tópicos como los retinoides tópicos, los corticosteroides y los derivados de vitamina D (calcipotriene) o la combinación de ellos suelen ser efectivos para tratar la psoriasis leve.<sup>1,12</sup> Los corticosteroides potentes ostentan una superioridad terapéutica frente a los derivados de vitamina D en el tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo, pero pueden ocasionar, a largo plazo, atrofia de la piel. El uso de champú con ácido salicílico o breva como queratolítico adyuvante aumenta la penetración de estos medicamentos.<sup>13,14</sup> Asimismo, los inhibidores tópicos de calcineurina como pimecrolimus y tacrolimus se utilizan en áreas sensibles y difíciles de tratar, como la cara y las áreas intertriginosas.<sup>1</sup>

La fototerapia con rayos ultravioleta B de banda estrecha (UVB-BE) y la fotoquimioterapia con psoralen

y rayos ultravioleta A (PUVA) son eficaces y comúnmente utilizadas. Sin embargo, consumen tiempo y pudieran incrementar el riesgo de desarrollar malignidades cutáneas. Muchas veces la combinación de fototerapia con medicamentos sistémicos se requiere para tratar a pacientes con psoriasis moderada a severa. Entre ellos, contamos con metotrexato (inhibidor de la reductasa de dihidrofolato), ciclosporina (inhibidor de calcineurina) acitretina (retinoide) o apremilast (inhibidor de la fosfodiesterasa 4).<sup>1</sup>

En los últimos lustros, varios agentes biológicos han innovado el tratamiento de la psoriasis. Los inhibidores de FNT $\alpha$  como el etanercept, infliximab, certolizumab pegol y el adalimumab han mostrado su eficacia en el tratamiento de la psoriasis y de la artritis psoriásica.<sup>1,15</sup> Existen además otros fármacos biológicos que inhiben los receptores de varias interleuquinas importantes en psoriasis. El inhibidor de IL-12 e IL-23 ustekinumab y los inhibidores de IL-17 secukinumab e ixekizumab constituyen terapias efectivas contra la psoriasis y su artritis.<sup>1,15</sup> En 2017, la administración de medicamentos y alimentación (FDA) aprobó el inhibidor de IL-23 guselkumab contra psoriasis en placa moderada a severa.<sup>15</sup> En 2018, la FDA aprobó el inhibidor de IL-23p19 tildrakizumab y en 2019 el inhibidor de IL-23 risankizumab para uso contra la psoriasis en placa.<sup>15</sup>

Hasta hoy etanercept y ustekinumab son los únicos fármacos biológicos indicados para la psoriasis moderada a severa en pacientes pediátricos.<sup>16</sup> El inhibidor de IL-17 brodalumab es otro agente biológico contra la psoriasis de la piel. Este aún no ha sido aprobado para la artritis psoriásica. Sin embargo, la FDA ha advertido que el brodalumab puede aumentar el riesgo de suicidio.<sup>17</sup>

## Tratamiento en poblaciones especiales

### Mujeres embarazadas

Las mujeres embarazadas con psoriasis leve pueden recibir corticoesteroides tópicos de baja o moderada potencia. Si la paciente no responde al tratamiento tópico o si la psoriasis es severa, UVB-BE puede ser una alternativa de tratamiento segura. El agente biológico certolizumab podría considerarse en casos severos recalcitrantes ya que tiene una transferencia transplacentaria mínima. No hay datos sobre el uso de apremi-

last, inhibidores de IL-17 ni inhibidores de IL-23 en embarazos. El metotrexato y los retinoides tópicos u orales como la acitretina están absolutamente contraindicados durante el embarazo.<sup>17,18</sup>

### Hepatitis B y C

Pacientes con infección aguda de hepatitis B (HBV) o hepatitis C (HCV) no deben recibir tratamientos inmunosupresores. El metotrexato y la ciclosporina están contraindicados en ellos. La acitretina puede ser hepatotóxica, en especial si hay enfermedad hepática. En esta población, los tratamientos tópicos y/o UVB-BE resultan seguros. Aun así, si es necesario utilizar agentes biológicos, primero debe tratarse la hepatitis mediante terapia antiviral. Aunque hay casos reportados del uso de agentes biológicos en pacientes de HBV y HCV, los datos son limitados y a veces controversiales.<sup>18</sup> En esta población los agentes biológicos tienen un mayor riesgo de reactivación viral en pacientes con el antígeno de superficie del virus de hepatitis B (HBsAg+), en comparación con los que exhiben anticuerpos contra el virus de hepatitis C (anti-HCV+) o anticuerpos contra el antígeno central de hepatitis B (anti-HBc+).<sup>18</sup>

Los inhibidores del FNT $\alpha$  y ustekinumab pueden resultar en reactivación viral. Hay casos reportados sobre inhibidores de IL-17 que han sido utilizados con éxito y sin reactivación, luego de la terapia antiviral, pero los datos son aún escasos.<sup>18</sup> Es imperioso un seguimiento con el gastroenterólogo/hepatólogo para un monitoreo cercano de la carga viral y de la función hepática.

En pacientes con **anti-HBc+** crónicos, el riesgo de reactivación viral es menor que en los pacientes con HBsAg+. Por lo tanto, los inhibidores de FNT $\alpha$ , ustekinumab e inhibidores de IL-17 se pueden considerar con vigilancia cercana de la función hepática y la carga viral. No hay datos de apremilast e inhibidores de IL-23 en esta población.<sup>18</sup>

En pacientes con **anti-HCV+** crónicos, se pueden usar los inhibidores de FNT $\alpha$  junto a la terapia antiviral, vigilando la función hepática y los títulos virales. La evidencia sobre el uso de inhibidores de IL-17 y apremilast es limitada, aunque sugiere un perfil favorable de seguridad. No obstante, el perfil de seguridad del ustekinumab resulta controversial en estos pacientes.

Hasta hoy, no existen datos reportados sobre inhibidores de IL-23 en este grupo.<sup>18</sup>

### Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)

El metotrexato y la ciclosporina no se recomiendan para la psoriasis en pacientes con VIH debido al alto riesgo de contraer o reactivar infecciones oportunistas. La UVB-BE y la acitretina pudieran constituir alternativas para estos pacientes, ya que no suponen inmunosupresión. Existen casos reportados sobre el uso exitoso de inhibidores del FNT $\alpha$ , ustekinumab y apremilast en pacientes con VIH. No hay datos sobre el uso de inhibidores de IL-17 o IL-23 en esta población. Sin embargo, de necesitar agentes biológicos, muchas veces se indica una terapia antirretroviral triple.

Por ello, los fármacos biológicos y los antirretrovirales, se deben manejar en colaboración entre dermatólogo e infectólogo, siguiendo de cerca el conteo de CD4, la carga viral y la posibilidad de infecciones oportunistas.<sup>18</sup>

### Tuberculosis latente

Debe instaurarse un tratamiento profiláctico con isoniazida por 1-2 meses en los pacientes con tuberculosis latente (TBL), antes de iniciar metotrexato, ciclosporina o agentes biológicos para reducir el riesgo de reactivar la tuberculosis. Aun así, existen algunos casos de reactivación de TBL con metotrexato, ciclosporina, inhibidores de FNT $\alpha$  y ustekinumab luego de la profilaxis.<sup>19</sup> Aunque la evidencia es limitada, hasta ahora no hay casos documentados de reactivación de TBL con apremilast, inhibidores de IL-17 o IL-23.<sup>18</sup> Los pacientes con TBL y psoriasis moderada a severa cuentan además con opciones de tratamiento no inmunosupresoras, como UVB- BE o acitretina.<sup>18</sup>


### Malignidad

Utilizar agentes inmunosupresores en pacientes con malignidades es un reto, debido al posible riesgo de proliferación o reactivación del cáncer, en particular durante los primeros 5 años de haberlo erradicado. El metotrexato, la ciclosporina y los inhibidores de FNT $\alpha$  pudieran aumentar el riesgo de enfermedades linfoproliferativas, además de los riesgos mencionados.

Antes de iniciar agentes biológicos o inmunosupresores en pacientes con historial de malignidad, se debe con-

sultar al oncólogo. Las terapias no inmunosupresoras como UVB-BE y acitretina constituyen opciones seguras en estos casos.<sup>19</sup>

### Comentario

Cada caso de psoriasis es individual y debe ser evaluado con cuidado para determinar el tratamiento más apropiado, ponderando los beneficios, riesgos y posibles efectos adversos de cada opción. 

### Referencias

- 1) Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-4.
- 2) Christophers E. Psoriasis—epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. 2001; 26:314-320.
- 3) Hägg D, Eriksson M, Sundström A, Schmitt-Egenolf M. The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. *PLoS One*. 2013;8:e63619.
- 4) Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. *NEJM*. 2005; 352:1899-1912.
- 5) Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41: 401-407.
- 6) Bolognia JL, Schaffer JV, Duncan KO, Ko, C. Psoriasis. (2014). *Dermatology Essentials* (56-67). China: Elsevier Saunders.
- 7) Besgen P, Trommler P, Vollmer S, Prinz JC. Potential targets of a streptococcal-induced autoimmune response in psoriasis. *J Immunol*. 2010; 184: 5392-5402.
- 8) Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol*. 2010; 49: 1351-1361.
- 9) Storm CA, Elder DE (2009). *The Skin. Essentials of Rubin's Pathology* (502-504). Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.
- 10) Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet*. 2006; 78: 827-851.
- 11) Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB et al: Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2013; 133:2340-2346.
- 12) Tanghe E, Lebwohl M, Stein LG. (2018). Tazarotene Revisited. *J Drugs in Dermatology: JDD*, 17(12), 1280-1287.
- 13) Blakely K, Gooderham M. (2016). Management of scalp psoriasis: current perspectives, 33-40.
- 14) Feldman SR. Treatment of psoriasis in adults. In: Post T, ed. *UpToDate*. Waltham, MA.: UpToDate; 2019. <https://www.uptodate.com>. Accessed July 5, 2019.
- 15) AAD. (n.d.). Psoriasis treatment: Biologics. Retrieved July 1, 2019, from <https://www.aad.org/public/diseases/scaly-skin/psoriasis/diagnosis-and-treatment-of-psoriasis/biologics>
- 16) Tollefson M, Siegel D. (2017). Advancing pediatric psoriasis treatment options for children, 1-2. <https://doi.org/10.1111/bjd.16026>.
- 17) Lexicomp, Inc. Brodalumab: Drug information. In: Post T, ed. *UpToDate*. Waltham MA: UpToDate; 2019. <https://www.uptodate.com>. Accessed July 5, 2019.
- 18) Kaushik SB, Lebwohl MG (2019). Psoriasis: Which therapy for which patient focus on special populations and chronic infections. *J of American Dermatology*, 80(1), 43-53.
- 19) Armstrong AW. Treatment selection for moderate to severe plaque psoriasis in special populations. In: Post T, ed. *UpToDate*. Waltham, MA.: UpToDate; 2019. <https://www.uptodate.com>.