

Inmunopatogenia de la psoriasis. Impacto en las manifestaciones clínicas y el tratamiento de la enfermedad

Immunopathogenesis of psoriasis. Impact on clinical manifestations and its treatment

Dra. María Elena Alfonso-Valdés

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel mediada por células T que afecta a individuos con predisposición genética y presenta varios subtipos clínicos. Se caracteriza por la presencia de placas eritematosas bien definidas, escamosas y de bordes irregulares, que afectan fundamentalmente las regiones de los codos, las rodillas, el cuero cabelludo y el tronco. El alelo HLA-Cw6 del sistema principal de histocompatibilidad está relacionado con la presencia y severidad de la enfermedad. Desde el punto de vista fisiopatogénico, la psoriasis es una enfermedad inmune de tipo Th1, en la que es fundamental el eje IL-23/Th17. Las células Th17 producen las citocinas proinflamatorias (IL-17A, IL-17F, IL-22 e IL-26) que activan los queratinocitos y causan hiperproliferación y mayor producción de citocinas proinflamatorias y péptidos antimicrobianos, los que a su vez reclutan y activan otras células inmunes de la piel inflamada. Se produce así una amplificación de la respuesta inflamatoria que conduce a las manifestaciones clínicas de la enfermedad. El tratamiento de la psoriasis incluye agentes antiinflamatorios tópicos, fototerapia, inmunosupresores sistémicos y agentes biológicos, entre los que se encuentran las proteínas de fusión, los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa y los inhibidores de las interleucinas 12 y 23.

Palabras clave: psoriasis, inmunopatogenia, células T, IFN α , células dendríticas plasmacitoides, células Th17, eje IL-23/Th17.

ABSTRACT

Psoriasis is a T cell-mediated chronic inflammatory disease of the skin. It affects genetically predisposed individuals and presents several subtypes. It is characterized by the presence of well-defined erythematous, scaly, irregular border plaque or lesions, affecting mainly the elbows, knees, scalp, and trunk. The HLA-Cw6 allele of major histocompatibility system is related to the presence and severity of this disease. From the physiopathogenic viewpoint, psoriasis is a Th1-type immune disease in which the axle IL-23/Th17 is fundamental. Th17 cells produce proinflammatory cytokines (IL-17A, IL-17F, IL-22 and IL-26) which activate keratinocytes and cause hyperproliferation and increased production of proinflammatory cytokines and antimicrobial peptides. The latter, in turn, recruit and activate other immune cells of swollen skin. There is thus an amplification of the inflammatory response that leads to clinical manifestations of this disease. The treatment of psoriasis includes topical antiinflammatory agents, phototherapy and systemic immunosuppressive biological agents, including those which are fusion proteins, inhibitors of alpha tumor factor necrosis, and interleukin inhibitors 12 and 23.

Key words: psoriasis, immunopathogenesis, T cells, IFN α , plasmacytoid dendritic cells, Th17 cells, IL-23/Th17 axis.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica relativamente común que afecta alrededor del 2-3 % de la población general y se caracteriza por una hiperproliferación de los queratinocitos, secundaria a la activación del sistema inmune.¹⁻³

Aunque afecta primariamente la piel y las uñas,^{1,3,4} puede producir afectación sistémica y suele asociarse con otros desórdenes clínicos. Con frecuencia afecta la calidad de vida y requiere un tratamiento prolongado, lo que trae aparejado un alto impacto psicológico, social y económico.^{5,6}

Clínicamente se caracteriza por la presencia en la piel de placas eritematosas bien definidas, escamosas y de bordes irregulares. Aunque puede afectar las extremidades afecta de manera preferente regiones como los codos, las rodillas, el cuero cabelludo y el tronco.¹

La psoriasis es una condición compleja que se produce como consecuencia de la combinación de factores genéticos predisponentes, mecanismos inmunológicos y factores medioambientales desencadenantes.⁷

Los tratamientos usuales para la enfermedad alivian los síntomas, pero no logran su curación.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS

Incidencia

Aunque la psoriasis puede aparecer a cualquier edad, suele iniciarse entre los 15 y los 35 años, con un pico máximo de incidencia en la segunda década de la vida.⁸

En un estudio poblacional de 3 décadas, se determinó una incidencia anual de 78,9 por 100 000 y se observó un aumento en el transcurso del tiempo (50,8 en el período 1970-1974 y 100,5 por 100 000 en el período 1995-1999). La incidencia global fue mayor en hombres que en mujeres, pero en la sexta década de la vida fue mayor en las mujeres (90,7 por 100 000). La supervivencia de los pacientes fue similar a la de la población general.⁴

En otro estudio se observó una incidencia más alta en los hombres en las edades comprendidas entre los 20 y los 39 años; y mayor en las mujeres entre los 40 y los 59 años, con una razón hombre/mujer en general similar.²

Tipos clínicos

La lesión primaria típica de la psoriasis es una placa eritro-escamosa como un correlato clínico de la inflamación y la hiperqueratosis, respectivamente. Aproximadamente 2 tercios de los pacientes presentan manifestaciones de prurito.⁹

En general, la psoriasis es una enfermedad crónica que cursa con períodos libres de enfermedad y agravamientos de aparición y duración muy variables.

El tipo clínico más frecuente, que afecta al 80-90 % de los pacientes, es la *psoriasis vulgar* o *psoriasis tipo-placa*. Los sitios más frecuentemente afectados por las placas son el cuero cabelludo, las superficies extensoras de los codos y las rodillas, la región sacra, y la región perianal. En niños es frecuente la distribución de las lesiones en las regiones facial, genital y anal. Las lesiones pueden durar meses e incluso años, y en sucesivos brotes se van extendiendo al tórax y las extremidades.^{1,3}

Las placas psoriásicas estacionarias son frecuentes en la psoriasis crónica y son distintivas de la *psoriasis eruptiva aguda* o *psoriasis guttata*, la que se caracteriza por la presencia de placas pequeñas, similares y numerosas, localizadas preferentemente en el tronco. Frecuentemente esta es la forma de presentación inicial, después de una infección por estreptococo, aunque no todas evolucionan a psoriasis tipo-placa.^{1,3}

La *eritrodermia* o *psoriasis eritrodérmica* es una variante rara de la psoriasis vulgar que afecta más del 90 % de la superficie corporal.³ Se puede acompañar de signos generales como fiebre, leucocitosis, desequilibrio electrolítico y déficit proteico.⁸

En la psoriasis *intertriginosa* los focos inflamatorios escamosos aparecen en regiones intertriginosas como las axilas y las regiones inguinal, submamaria e interglútea. Estas lesiones pueden coexistir con la psoriasis vulgar o constituir la única manifestación de psoriasis.³

La *psoriasis pustulosa* se caracteriza por el desarrollo de pústulas, además de los otros signos psoriásicos. Este tipo clínico puede variar desde formas localizadas como la *pustulosis palmo-plantar* y la *acrodermatitis* continua o de *Hallopeau*, en la

que las pústulas inflamatorias se concentran en las falanges distales de los dedos de manos, pies o ambos, asociada con frecuencia con anormalidades severas de las uñas; hasta la *psoriasis pustulosa generalizada* (*psoriasis de von Zumbusch*) que puede coexistir con la psoriasis eritrodérmica.^{3,7}

Las formas agudas de psoriasis, como la *psoriasis guttata* y la *psoriasis pustulosa generalizada* suelen estar asociadas con cuadros infecciosos.⁷

Psoriasis de las uñas: en el 30 % de los pacientes el proceso inflamatorio de la psoriasis afecta la matriz de la uña, el lecho ungueal o ambos. De este modo, causa cambios típicos en las uñas que incluyen puntos blanquecinos (leuconiquia) y depresiones puntuales, distrofia de la lámina de la uña, astillamiento, hemorragias y oscurecimiento del lecho ungueal.³

Artritis psoriásica: es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones que aparece en el 20 % de los pacientes con psoriasis, generalmente muchos años después de la manifestación cutánea inicial. En raras ocasiones puede aparecer antes de las manifestaciones cutáneas e incluso sin ellas. Afecta a las articulaciones pequeñas de manos y pies, de forma típica las articulaciones interfalángicas (poliartritis, artritis distal interfalángica), aunque en ocasiones también afecta las grandes articulaciones (oligoartritis).

Alrededor del 40 % de los enfermos con artritis psoriásica presentan afectación de la columna vertebral con espondilitis y sacroileitis. Es típica la afectación asimétrica de las articulaciones, por ejemplo: artritis de todas las articulaciones de un dedo, afectando solo una articulación en los dedos vecinos. Otra característica atípica de la artritis psoriásica es la inflamación en los sitios de unión de tendones, ligamentos y cápsulas articulares al hueso, con frecuencia el sitio de unión del tendón de Aquiles.³

El diagnóstico temprano de la artritis psoriásica es importante porque puede tratarse muy efectivamente con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), lo que evita la progresión de los cambios óseos.¹⁰

Severidad de la enfermedad y trastornos asociados

De acuerdo con la severidad de las manifestaciones cutáneas, la psoriasis se clasifica en débil, moderada y severa. Para clasificarla se emplea comúnmente el índice de severidad PASI (del inglés *psoriasis area and severity index*), que se basa en el grado de eritema, infiltración, presencia de escamas y la extensión de la afectación de las 4 áreas corporales (cabeza, tronco, miembros superiores y miembros inferiores).^{3,11}

En la valoración de la severidad deben tenerse en cuenta, además, otros parámetros tales como el grado de respuesta al tratamiento inicial, la afectación de áreas visibles o de las áreas genitales, y la presencia o ausencia de síntomas que pueden requerir, en ocasiones, tratamiento sistémico.³

Además de la severidad, es importante tener en cuenta el grado de actividad de la enfermedad. Se consideran signos de enfermedad altamente activa: la aparición de lesiones nuevas en intervalos cortos, la expansión de las lesiones existentes, o las recurrencias múltiples después del tratamiento.³

Las formas más graves de la enfermedad son la eritrodérmica y la pustulosa generalizada.

La psoriasis produce afectación de la imagen corporal que puede afectar la calidad de vida y producir secuelas psicológicas que requieren tratamiento. Los pacientes con psoriasis suelen presentar trastornos emocionales debidos a su enfermedad, comparables con los existentes en enfermos de cáncer, diabetes y enfermedades cardíacas.^{3,12}

La psoriasis puede asociarse también con varias enfermedades sistémicas como la enfermedad de Crohn, la diabetes mellitus (fundamentalmente tipo 2), el síndrome metabólico, la obesidad, la enfermedad cardiovascular, la depresión y el cáncer.^{7,13}

Factores desencadenantes

En los individuos con predisposición genética, el inicio o las exacerbaciones de la enfermedad suelen ser precedidas de un grupo de factores desencadenantes, entre ellos, los traumatismos (fenómeno de Koebner), las infecciones respiratorias altas por estreptococo, la infección por VIH, la hipocalcemia, el estrés psicológico y ciertas drogas como el litio, los betabloqueadores, los antimaláricos, el interferón alfa y las altas dosis de esteroides.^{7,14}

Características histológicas

Desde el punto de vista histológico, la psoriasis se caracteriza por la presencia de hiperplasia de la epidermis; acumulación de células inflamatorias en la dermis, particularmente neutrófilos y linfocitos T; y dilatación y proliferación de los vasos sanguíneos de la dermis. El aumento de la vascularización de la dermis se debe a factores angiogénicos, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV), cuyos niveles se encuentran elevados en las placas psoriásicas. La interacción con el FCEV es modulada por el FNT α , una citocina proinflamatoria clave en la psoriasis. Otras alteraciones histológicas que se observan son el adelgazamiento de la epidermis suprapapilar con acantosis interpapilar y la papilomatosis dérmica.^{7,8,15}

Influencia de los factores genéticos

La psoriasis tiene un fuerte componente genético. La incidencia de la enfermedad es mayor entre los familiares de primer y segundo grado de consanguinidad de pacientes con psoriasis.^{1,7}

Se han identificado 9 *loci* con una alta predisposición a la psoriasis, los cuales se denominan genes de susceptibilidad (PSORS), el más importante es el PSORS1, ubicado en el brazo corto del cromosoma 6, que coincide con la región del sistema principal de histocompatibilidad (SPH). Entre ellos, el de más fuerte asociación parece ser el gen del antígeno HLA-C y fundamentalmente su alelo HLACw6. Este alelo está presente en el 60 % de los enfermos de psoriasis, en comparación con el 15 % en la población general, y los individuos que lo expresan tienen un riesgo 10-20 veces mayor de desarrollar psoriasis que los que no lo poseen.^{16,17}

Este alelo también se relaciona con algunas características clínicas de la enfermedad. Está presente en el 90 % de los pacientes que presentan manifestaciones clínicas tempranas, en el 50 % de los que expresan manifestaciones tardías y en el 7,4 % de la población control.^{7,17}

La *psoriasis guttata*, tanto en su forma aguda como en la eruptiva persistente, se observa más frecuentemente en individuos HLA-Cw6 positivos; mientras que la

enfermedad psoriásica de las uñas, la postulosis palmoplantar y la artritis psoriásica, son más comunes en individuos HLA-Cw6 negativos.^{7,18}

La fuerte asociación de la psoriasis con el alelo HLA-Cw6 apoya el criterio de la psoriasis como un desorden inmune, ya que este alelo actúa tanto en la respuesta inmune innata como en la adaptativa, mediante la interacción con las células asesinas naturales (NK) y en la presentación de antígenos, respectivamente.⁷

Otros genes asociados con la psoriasis son los que codifican la citocinas FNT α , IL-12, IL-23, IL4/IL-13 y CDKAL1.^{7,19,20}

INMUNOPATOGENIA

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel mediada por células T,²¹ que afecta a individuos con predisposición genética y en la que se produce una hiperplasia de la epidermis debida a la infiltración con células inmunes.

En el cuadro inflamatorio de la psoriasis intervienen, tanto elementos de la respuesta inmune innata, como de la respuesta adaptativa. Entre los primeros se encuentran las células dendríticas presentadoras de antígenos, los queratinocitos, los neutrófilos, macrófagos y las células NK (del inglés *natural killer*); entre los segundos, los linfocitos T CD4+ y CD8+.^{2,22,23}

Células NK

Las células NK pueden activar o inhibir la respuesta inmune a través de sus receptores KIRs (del inglés *killer immunoglobulin-like*).⁷ El alelo HLA-Cw6 es el ligando natural para el receptor inhibitorio KIR2DL1 y es posible que la interacción entre ambos conduzca a una función aberrante de las células linfoides que contribuye a la inmunopatogenia de la psoriasis.²⁴ Las células NK producen predominantemente IFN- α y pueden causar citolisis de diferentes células blanco. En las placas psoriásicas se observan niveles elevados de interleucinas, como las IL-2 e IL-15, que regulan la actividad NK.⁷

Papel de las células presentadoras de antígenos y sus productos en la psoriasis

En las etapas iniciales y de exacerbación de la psoriasis se observa una activación de las células dendríticas de la dermis y la epidermis. Estas células producen citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) y la IL-23, que promueven el desarrollo de las subpoblaciones de células T, Th1 y Th17, las cuales secretan mediadores que contribuyen a los cambios vasculares y epidérmicos presentes en la psoriasis.³

Estudios con el empleo de inhibidores del FNT α en la psoriasis sugieren que este interviene en la regulación de la producción inicial de citocinas, en el desarrollo del proceso inflamatorio por las vías del interferón gamma (IFN γ) y el transductor de señales y activador de transcripción (STAT, del inglés *signal transducer and activator of transcription*) y estimula la producción de quimocinas reguladoras de las células T y de las interacciones de las células dendríticas en la piel.²⁵

En la fisiopatogenia de la psoriasis intervienen 3 tipos de células dendríticas: las células de Langerhans, las células dendríticas dérmicas y las células dendríticas plasmacitoides. Al parecer, estas últimas constituyen un puente entre la respuesta inmune innata y la adaptativa en la patogenia del proceso inflamatorio de la psoriasis.⁷

Las células dendríticas plasmacitoides son importantes efectoras de la defensa antiviral en el sistema inmune innato a través de la secreción de grandes cantidades de IFN α en respuesta a estimulación viral por sus receptores TLR-7 y TLR-9.⁷

El IFN α es un activador de la respuesta inmune innata que está presente en las lesiones de piel de los pacientes con psoriasis. Por otra parte, la estimulación continua con IFN α provoca en modelos animales una enfermedad inflamatoria en la piel similar a la psoriasis y la administración de IFN α recombinante a pacientes con psoriasis para el tratamiento de infecciones virales o tumores puede empeorar la psoriasis.^{26,27}

Psoriasis como enfermedad autoinmune

Aunque las evidencias indican que la psoriasis es una enfermedad autoinmune dependiente de las células T y existen diferentes hipótesis para explicar la generación de autoinmunidad, aún no se ha definido bien el autoantígeno blanco.⁷

Algunos estudios recientes sugieren que el péptido endógeno antimicrobiano LL37 que se expresa en los queratinocitos, de los que se libera en respuesta a daño o infección, puede combinarse con el ADN propio y activar las células dendríticas plasmacitoides con la subsiguiente producción de IFN α . Esto podría explicar cómo el ADN propio puede estimular autoinmunidad en la psoriasis.²⁸

El aumento de la expresión del LL37 parece ser específico de la psoriasis, ya que no se observa en la piel normal ni en otras enfermedades de la piel ni en la piel libre de lesiones de los pacientes con psoriasis.⁷

Existen algunas evidencias que señalan a los queratinocitos como el blanco directo de un grupo de citocinas que pueden regular algunas de sus propiedades biológicas y sus capacidades de diferenciación y migración.²⁹ Guilloteau y otros identificaron que IL-17A, IL-22, oncostatin M, IL-1 α , y el FNT α pueden actuar de forma sinérgica *in vitro* para generar un modelo inflamatorio de queratinocitos.³⁰ En otro estudio en que se empleó IL-22 para generar Th17, se indujo un cuadro inflamatorio de piel en ratones, similar al de la psoriasis.³¹

Las lesiones de piel y el líquido sinovial de los pacientes con artritis psoriásica son ricas en IL-6, IL-17 e IL-23, así como ROR γ t (necesario para la inducción de la expresión de receptores de IL-1 y de IL-23), el cual puede producir activación de factor B nuclear y estimular señales para la diferenciación celular.³²

La infección de la garganta con estreptococo hemolítico A es un detonante externo asociado con el inicio y exacerbación de la psoriasis *gutatta*.³³ Algunos autores plantean que las células presentadoras de antígenos del tejido de las tonsilas pueden ingerir fragmentos de la pared bacteriana y hacerlos recircular hacia la piel donde activan la respuesta de células T y se producen lesiones psoriásicas.³⁴

Otra hipótesis que se ha invocado es la imitación molecular, de acuerdo con la cual los clones de células T generados originalmente en respuesta a la faringitis o

tonsilitis estreptocócica son subsecuentemente reactivados en la piel por un epítrope de reacción cruzada de los queratinocitos epidérmicos hiperproliferativos, tales como la keratina 16 o la keratina 17.³⁵

Algunos investigadores sugieren que el genotipo de susceptibilidad a la psoriasis puede conferir protección para la mortalidad en epidemias de infecciones por estreptococo, ya que los cambios en la respuesta inmune innata y adaptativa y la red de citocinas de las células Th 17 incrementan la eficiencia en la internalización del estreptococo.³⁶

Las células T

Entre los linfocitos T, infiltrantes en las lesiones de la psoriasis, se han identificado las subpoblaciones T *helper* 1 (Th1; CD4+), T citotóxicos (Tc1; CD8+), Th 17 y células T reguladoras.³⁷

La psoriasis es un enfermedad tipo Th17 en la que existen niveles elevados de las citocinas de ese patrón, como el IFN γ , el FNT α y la IL-12.

Por otra parte, las citocinas del patrón Th2 (IL-4, IL-5, IL-10) parecen ejercer un efecto protector contra la enfermedad. El uso terapéutico de IL-4 e IL-10 en pacientes con psoriasis produce una reversión del proceso inflamatorio.^{38,39}

La integrina heterodimérica α 1 β 1, que es un receptor para colágeno IV y se expresa en las células T activadas, parece intervenir en el paso de las células T de la dermis hacia la epidermis.⁷

La psoriasis se considera actualmente un paradigma de enfermedad inflamatoria en la que desempeña un papel protagónico la subpoblación Th 17, lo que se conoce como el eje IL-23/ Th17.⁴⁰

Las células T *naive*, bajo la acción del factor de crecimiento transformante beta (FCT β), la IL-6 y la IL-21, se transforman en células que expresan el factor de transcripción específico de linaje único, RORC variante 2 y los receptores de IL-23. Después de la unión con la IL-23, estas células se transforman en células Th17.^{7,40}

Las células Th17 producen las citocinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F, IL-22 e IL-26,⁴¹ las cuales activan los queratinocitos, estimulándolos a la hiperproliferación y producción de citocinas proinflamatorias, quimocinas y péptidos antimicrobianos, los que a su vez reclutan y activan otras células inmunes a la piel inflamada. De este modo se amplifica la respuesta inflamatoria que conduce a las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Una evidencia que sustenta el papel de las células Th17 en la psoriasis, es el aumento de las concentraciones de p40 (una subunidad común de la IL-12, IL-23 e IL-17) en la piel y articulaciones afectadas.⁴²

La IL-12 activa principalmente a las células Th1, mientras que la IL-23 interviene en el desarrollo de las células Th17.⁴³

La IL-23 es una citocina dimérica⁴³ compuesta por la proteína IL-23p y la IL-12p40, una subunidad de la IL-12. La inyección intradérmica de IL-23 en ratones resulta en el desarrollo de un fenotipo psoriasisiforme.⁴⁴ Se ha descrito que la IL-23 media la

hiperplasia epidérmica, la acantosis, la hiperqueratosis y la ortohiperqueratosis a través de la vía del FNT α , la IL-20R2 y la IL-22.⁴³⁻⁴⁵

En algunos estudios en humanos se ha detectado sobreexpresión de precursores de IL-23 (IL-23p19, IL-12p40) en el ARNm de piel; y producción de IL-23 en los sitios inflamados por células inmunes residentes en el tejido, como las células dendríticas y posiblemente los queratinocitos. Las células inmunes reclutadas al sitio de la inflamación también pueden producir IL-23.⁴²

Otro hallazgo que refuerza el papel de la IL-23 en la patogenia de la psoriasis es el tratamiento exitoso de esta entidad con productos que reducen los niveles de IL-23, como la ciclosporina A, la terapia ultravioleta y los agentes biológicos.^{46,47}

En la psoriasis existen, además, defectos de la función y de la proliferación de las células T reguladoras. Estas células se caracterizan por su habilidad de suprimir la activación y proliferación de las células T efectoras CD4+ y CD8+, a través de mecanismos que requieren, tanto el contacto directo con las células presentadoras de antígeno, como de la liberación de IL-10 o del TGF- β 1. Los defectos de las células T supresoras en la psoriasis pueden conducir a un fallo en el control de la proliferación y activación de las células T patogénicas, lo que contribuye a la inflamación.^{7,37}

TRATAMIENTO

El tratamiento de la psoriasis incluye agentes antiinflamatorios y antiproliferativos tópicos, fototerapia, drogas inmunosupresoras sistémicas, y más recientemente, agentes biológicos dirigidos contra estructuras moleculares que intervienen en la patogenia de la enfermedad.^{1,48}

Tratamiento tópico

Brinda una mejoría adecuada de los síntomas en los casos ligeros y moderados. Generalmente se usa combinado con fototerapia y tratamiento sistémico.³

Las drogas más frecuentemente usadas son los esteroides tópicos y los análogos de la vitamina D que tienen acción antiproliferativa sobre los queratinocitos. Dentro de estos últimos, los más usados son el calcitriol (derivado natural de la vitamina D), el calcipotriol y el tacalcitol. Aunque son beneficiosos y de menor riesgo que los esteroides, son menos efectivos que estos.^{3,8} También se han empleado con buenos resultados, preparaciones combinadas de calcipotriol con esteroides de fuerza intermedia.⁴⁹

Los retinoides son derivados de la vitamina A, como el tazaroteno, un retinoide de tercera generación que se emplea en forma de gel y tiene una eficacia semejante a la de los análogos de la vitamina D.⁸

Fototerapia

La aplicación de luz ultravioleta es útil en la psoriasis moderadamente severa que no responde al tratamiento tópico solo. La fototerapia puede inducir células T reguladoras supresoras y eliminar células T patológicas.⁵⁰ Su uso prolongado se ha asociado con alto riesgo de cáncer de piel. El tipo más comunmente empleado es la terapia con luz ultravioleta de banda estrecha (longitud de onda de 311 nm). Su uso después de la administración oral de un fotosensibilizador como el psoralen, es altamente efectivo.³

Terapia sistémica

Se emplea en pacientes con psoriasis de moderada a severa y en pacientes con recurrencias frecuentes o enfermedad muy activa.³ El más usado en el tratamiento de la psoriasis pustulosa y la artritis psoriásica es el methotrexato.

La ciclosporina A se utiliza para inhibir a los linfocitos T CD4 activados, es altamente efectiva como terapia de inducción, pero debe evitarse su empleo como terapia de mantenimiento prolongado debido al riesgo de fallo renal irreversible y de cáncer de piel en los pacientes que han recibido tratamiento previo con fototerapia.³

Agentes biológicos

Son productos de células vivas, generados genética o biotecnológicamente e incluyen citocinas, proteínas de fusión compuestas por moléculas de superficie y el fragmento constante de las inmunoglobulinas, y anticuerpos monoclonales. Estos productos actúan al nivel molecular y compensan el desequilibrio de la regulación del sistema inmune.³

La terapia con agentes biológicos es en general eficaz y segura, pero deben tomarse precauciones debido a la posibilidad del incremento del riesgo de infecciones oportunistas como la tuberculosis, y el desarrollo de enfermedades neurológicas y malignas. Uno de estos productos, el efalizumab, un anticuerpo contra la molécula de adhesión LFA-1 que inhibe la migración de las células inflamatorias hacia la piel, efectivo en la psoriasis vulgar, fue eliminado del mercado en el 2009, debido al riesgo potencial de desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.^{3,51-53} 3

Proteínas de fusión

El primer agente biológico introducido en el tratamiento de la psoriasis moderada a severa fue alefacept, una proteína de fusión de la región de unión CD2 del antígeno-3 de función leucocitaria, y los dominios CH2 y CH3 de la IgG, que inhibe la activación de las células T e induce apoptosis de las células T de memoria.⁴⁹ Es una droga bien tolerada, que tiene entre sus principales reacciones adversas manifestaciones de fatiga y artralgia.^{1,54,55}

También se han obtenido mejorías clínicas e histopatológicas en la psoriasis con el empleo de otras proteínas de fusión como IL-2- toxina de difteria y antígeno 4 de linfocito T citotóxico (CTLA4) - inmunoglobulina.⁵⁶ Estos agentes bloquean la coestimulación de los linfocitos T mediada por células dendríticas.⁵⁷

Inhibidores del FNT α : infliximab, etanercept, adalimumab

Además de la fuerte correlación entre la actividad de la enfermedad y los niveles FNT α en piel y suero antes analizada, la presencia de FNT α se ha relacionado también con la fatiga y la depresión asociadas con la psoriasis y se han detectado receptores para esta citocina en el sistema nervioso central.⁵⁸ De este modo, las terapias encaminadas a regular la producción de FNT α también podrían mejorar a largo plazo estos síntomas en los pacientes con psoriasis.⁵⁹

Infliximab: es un anticuerpo monoclonal quimérico de ratón y secuencias de ADN humano, integrado por la unión de la región variable de ratón y la región constante de IgG1 humana. Se une al receptor para el FNT α , tanto soluble como transmembrana, logrando un bloqueo completo.⁴⁸ Produce una rápida respuesta en las primeras 2 sem de tratamiento y logra una respuesta promedio del 80 % en el *score* PASI.^{1,60} Alrededor del 50 % de los pacientes con artritis reumatoide tratados con infliximab desarrollan anticuerpos anti-infliximab en el primer año de tratamiento. El uso concomitante de otros inmunosupresores como el methotrexato, pueden prevenir la formación de este anticuerpo.⁶¹

Etanercept: es una proteína humana recombinante (p75, receptor del FNT α ,) fusionada con la porción Fc de la IgG1 que se une al FNT soluble y transmembrana, así como a la linfotóxina α . El 50 % de los pacientes alcanza un *score* PASI de 75 a la sem 24 de tratamiento continuo. En una pequeña proporción de pacientes con psoriasis pueden producirse anticuerpos anti-etanercept no neutralizantes que no afectan la respuesta terapéutica.⁵⁹

Adalimumab: es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado contra el FNT α que inhibe, tanto el FNT soluble como las partículas transmembrana y los 2 ligandos de los receptores de membrana p75 y p55. Se ha observado una respuesta clínica en el 70 % de los pacientes, los que alcanzan un *score* PASI de 75 en la semana 15 de tratamiento.⁶² En el 20 % de los pacientes con artritis reumatoide tratados con adalimumab se desarrollan anticuerpos anti-adalimumab que pueden influir en la respuesta al tratamiento.^{1,63}

Inhibidores de la IL-12 y la IL-23

Ustekinumab: es un anticuerpo monoclonal humano generado en ratones transgénicos por técnicas de ingeniería genética. Su principal blanco es la subunidad p40, compartida por las interleucinas 12 y 23; de este modo previene su unión con el receptor, con lo que bloquea las señales subsecuentes de diferenciación y producción de citocinas.⁶⁴

El 75 % de los pacientes alcanzan un *score* PASI de 75 en la semana 12 de tratamiento. Los efectos secundarios más frecuentemente observados en el tratamiento de la psoriasis con ustekinumab son infecciones del tracto respiratorio alto, cefalea y artralgia.^{1,59,65}

El ustekinumab es efectivo en el tratamiento de la psoriasis moderada a severa y en la artritis psoriásica y mejora los síntomas de ansiedad, depresión y la calidad de vida, con un impacto mínimo en la respuesta inmune sistémica.^{52,53,66,67}

Es un tratamiento alternativo para un pequeño grupo de pacientes que no responden a los inhibidores del FNT α , algunos de los cuales pueden desarrollar psoriasis inducida por FNT.¹

Otro inhibidor de las interleucinas 12 y 23 de más reciente introducción es el briakinumab (ABT-874).¹

Otra opción terapéutica a considerar es el empleo de células madre autólogas. Al menos 3 estudios brindan evidencias favorables al respecto. En el primero de ellos, realizado en 1990, pacientes con psoriasis y enfermedades hematológicas malignas presentaron remisión completa de la psoriasis después de recibir trasplante de médula ósea alogénica como tratamiento de su enfermedad maligna.⁶⁸ En otro estudio realizado en Ecuador, se observó que el implante de células madre autólogas de médula ósea en pacientes con psoriasis tuvo un efecto terapéutico similar al tratamiento combinado con psoraleno-luz ultravioleta-drogas inmunosupresoras sistémicas.⁶⁹ En el tercer estudio, realizado en Cuba, se aplicaron localmente células madre autólogas de sangre periférica a 15 pacientes con psoriasis. El 87 % de los casos mostró atenuación o desaparición de las lesiones cutáneas, aunque parte de ellos tuvieron una recaída de la enfermedad antes del año del tratamiento, lo que se atribuyó a situaciones de estrés. Los autores de este último trabajo plantean que el éxito del tratamiento puede deberse a la acción antiinflamatoria de algunos de los factores liberados por las células mononucleares o al posible efecto inmunomodulador de alguna de estas células, aunque no descartan la influencia del componente psicológico.⁷⁰

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García-Valladares I, Cuchacovich R, Espinoza LR. Comparative assessment of biologics in treatment of psoriasis: drug design and clinical effectiveness of ustekinumab. *Drug Des Devel Ther.* 2011 Jan 10;5:41-9. Disponible en: <http://www.dovepress.com/comparative-assessment-of-biologics-in-treatment-of-psoriasis-drug-des-a6023>
2. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Mechanisms of disease: Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009 Jul 30;361(5):496-509. PubMed: 19641206.
3. Mrowietz U, Reich K. Psoriasis-new insights into pathogenesis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Jan;106(1-2):11-8, quiz 19. PMID19564982. PMCID: PMC2695319.
4. Murat I, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Kremers HM. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: A population based study. *J Am Acad Dermatol.* 2009 March;60(3):394-401 doi: 10.1016/j.jaad.2008.10.062t. PMC 2011 PMCID: PMC3028518.
5. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet.* 2003 Apr 5;361(9364):1197-204. PMID: 12686053.
6. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007 Nov-Dec;25(6):510-8.

7. Mak RKH, Hundhausen C, Nestle FO. Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis *Actas Dermosifiliogr*. Author manuscript; available in PMC 2010 October 20. Published in final edited form as: *Actas Dermosifiliogr*. 2009 Dec; 100(Suppl 2):2-13. PMC2957885.
8. Wikipedia. La psoriasis. Disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/Psoriasis>
9. Sampogna F, Gisondi P, Melchi CF, Amerio P, Girolomoni G, Abeni D. Prevalence of symptoms experienced by patients with different clinical types of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2004 Sep; 151:594-9.
10. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2006 Jul; 33(7):1422-30.
11. Bronsard V, Paul C, Prey S, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Apr; 24 Suppl 2:17-22. PMID: 20443996.
12. 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 Sep; 41(3 Pt 1):401-7.
13. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *J Am Med Assoc*. 2006 Oct 11; 296(14):1735-41.
14. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*. 2007 Nov-Dec; 25(6):606-15.
15. Kuroda K, Sapadin A, Shoji T, Fleischmajer R, Lebwohl M. Altered expression of angiopoietins and Tie2 endothelium receptor in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2001 May; 116(5):713-20.
16. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NV, Jenisch S, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet*. 2006 May; 78(5):827-51.
17. Mallon E, Newson R, Bunker CB. HLA-Cw6 and the genetic predisposition to psoriasis: a metaanalysis of published serologic studies. *J Invest Dermatol*. 1999; 113:693-5. PubMed: 10504461.
18. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Jonsson HH, et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients-an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol*. 1999 Oct; 113(4):693-5.
19. Reich K, Hüffmeier U, König IR, Lascorz J, Lohmann J, Wendler J, et al. TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*-875 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun; 56(6):2056-64.
20. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, García VE, Brandon R, Callis KP, 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 Feb; 80(2):273-90.

21. Lew W, Bowcock AM, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and "Type 1" inflammatory gene expression. *Trends Immunol.* 2004 Jun;25(6):295-305.
22. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Mar;54(3 Suppl 2):S67-80. PMID: 16488332.
23. Schröder JM, Reich K, Kabashima K, Liu FT, Romani N, Metz M, et al. Who is really in control of skin immunity under physiological circumstances-lymphocytes, dendritic cells or keratinocytes? *Exp Dermatol.* 2006 Nov;15(11):913-29.
24. Martin MP, Nelson G, Lee JH, Pellett F, Gao X, Wade J, et al. Cutting edge: susceptibility to psoriatic arthritis: influence of activating killer Ig-like receptor genes in the absence of specific HLA-C alleles. *J Immunol.* 2002 Sep 15;169(6):2818-22.
25. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature.* 2007 Feb 22;445(7130):866-73.
26. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *Exp Med.* 2005 Jul 4;202(1):135-43.
27. Funk J, Langeland T, Schruppf E, Hanssen LE. Psoriasis induced by interferon-alpha. *Br J Dermatol.* 1991 Nov;125(5):463-5.
28. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature.* 2007 Oct 4;449(7162):564-9.
29. Madonna S, Scarponi C, Sestito R, Pallotta S, Cavani A, Albanesi C. The IFN-gamma-dependent suppressor of cytokine signaling 1 promoter activity is positively regulated by IFN regulatory factor-1 and Sp1 but repressed by growth factor independence-1b and Kruppel-like factor-4 and is dysregulated in psoriatic keratinocytes. *J Immunol.* 2010 Aug 15;185(4):2467-81.
30. Guilloteau K, Paris I, Pedretti N, Boniface K, Juchaux F, Huguier V, et al. Skin inflammation induced by the synergistic action of IL-17A, IL-22, oncostatin M, IL-1 α , and TNF- α recapitulates some features of psoriasis. *J Immunol.* 2010 Mar 24;184:5263-70.
31. Ma HL, Liang S, Li J, Napierata L, Brown T, Benoit S, et al. IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis-like skin inflammation. *J Clin Invest.* 2008 Feb;118(2):597-607.
32. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis: Recent advances on IL-23 and TH17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep.* 2007 Dec;9(6):461-7.
33. Fry L. Psoriasis. *Br J Dermatol.* 1988 Oct;119(4):445-61.
34. Baker BS, Laman JD, Powles A, van der Fits L, Voerman JS, Melief MJ, et al. Peptidoglycan and peptidoglycan-specific Th1 cells in psoriatic skin lesions. *J Pathol.* 2006 Jun;209(2):174-81.
35. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, Love TJ, Valdimarsson H. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8(+) T cells. *Clin Exp Immunol.* 2004 Oct;138(1):83-93.

36. McFadden JP, Baker BS, Powles AV, Fry L. Psoriasis and streptococci: the natural selection of psoriasis revisited. *Br J Dermatol.* 2009 May; 160(5):929-37.
37. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+ CD25 high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol.* 2005 Jan 1; 174(1):164-73.
38. Ghoreschi K, Thomas P, Breit S, Dugas M, Mailhammer R, van Eden W, et al. Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. *Nat Med.* 2003 Jan; 9(1):40-6.
39. Asadullah K, Docke WD, Ebeling M, Friedrich M, Belbe G, Audring H, et al. Interleukin 10 treatment of psoriasis: clinical results of a phase 2 trial. *Arch Dermatol.* 1999 Feb; 135(2):187-92.
40. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 Axis in the Immunopathogenesis of Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009 Jun; 129(6):1339-50.
41. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2005 Jan 17; 201(2):233-40.
42. Piskin G, Sylva-Steenland RM, Bos JD, Teunissen MB. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol.* 2006 Feb 1; 176(3):1908-15.
43. Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity.* 2000 Nov; 13(5):715-25.
44. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, Diveu C, Wiekowski M, Abbondanzo S, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med.* 2006 Nov; 203(12):2577-87.
45. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature.* 2007 Feb; 445(7128):648-51.
46. Piskin G, Tursen U, Sylva-Steenland RM, Bos JD, Teunissen MB. Clinical improvement in chronic plaque-type psoriasis lesions after narrow-band UVB therapy is accompanied by a decrease in the expression of IFN-gamma inducers-IL-12, IL-18 and IL-23. *Exp Dermatol.* 2004 Dec; 13(12):764-72.
47. Haider AS, Lowes MA, Suárez-Farinas M, Zaba LC, Cardinale I, Khatcherian A, et al. Identification of cellular pathways of "type 1," Th17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J Immunol.* 2008 Feb 1; 180(3):1913-20.
48. Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *Br J Pharmacol.* 2010 Jun; 160(4):810-20.
49. Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, de la Brassinne M, Cambazard F, et al. Efficacy results of a 52-week, randomised, double-blind, safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product

(Daivobet/Dovobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2006;213(4):319-26.

50. Baadsgaard O, Salvo B, Mannie A, Dass B, Fox DA, Cooper KD. In vivo ultraviolet-exposed human epidermal cells activate T suppressor cell pathways that involve CD4+CD45RA+ suppressor-inducer T cells. *J Immunol*. 1990 Nov 1;145(9):2854-61.

51. Menter A. The status of biologic therapies in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Cutis*. 2009 Oct;84(4 Suppl):14-24.

52. Langley RG, Feldman SR, Han C, Schenkel B, Szapary P, Hsu MC, et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Sep;63(3):457-65.

53. Lebwohl M, Papp K, Han C, Schenkel B, Yeilding N, Wang Y, et al. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PHOENIX 1 trial. *Br J Dermatol*. 2010 Jan;162(1):137-46.

54. Ellis CN, Krueger GG. Alefacept Clinical Study Group. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med*. 2001 Jul 26;345(4):248-55.

55. Perlmutter A, Cather J, Franks B, Jaracz E, Menter A, Cather J, et al. Alefacept revisited: Our 3-year clinical experience in 200 patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan;58(1):116-24.

56. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med*. 1995 May;1(5):442-7.

57. Abrams JR, Kelley SL, Hayes E, Kikuchi T, Brown MJ, Kang S, et al. Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells. *J Exp Med*. 2000 Sep;192(5):681-94.

58. Simen BB, Duman CH, Simen AA, Duman RS. TNFalpha signaling in depression and anxiety: behavioral consequences of individual receptor targeting. *Biol Psychiatry*. 2006 May;59(9):775-85.

59. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006 Jan;367(9504):29-35.

60. Oh CJ, Das KM, Gottlieb AB. Treatment with anti-tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2000 May;42(5 Pt 1):829-30.

61. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Mar;54(3):711-5.

62. Menter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan;58(1):106-15. PMID: 17936411.
63. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumor necrosis factor naïve patients: A cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2010 May;69(5):817-21.
64. Van de Kerkhof PC. Novel biologic therapies in development targeting IL-12/IL-23. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jul;25(7):828-31. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03872.x. PMID: 21039918.
65. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008 May 17;371(9625):1665-74.
66. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebocontrolled, crossover trial. *Lancet*. 2009 Feb;373(9664):633-40.
67. Reddy M, Torres G, McCormick T, Marano C, Cooper K, Yeilding N, et al. Positive treatment effects of ustekinumab in psoriasis: Analysis of lesional and systemic parameters. *J Dermatol*. 2010 May;37(5):413-25.
68. Eedy DJ, Burrows D, Bridges JM, Jones FG. Clearance of severe psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. *Br Med J*. 1990 Apr;300(6729):908.
69. Zurita G, Geffner L, Maldonado B, Uruga E, Armijos L. Un estudio compara, en pacientes con psoriasis, los implantes de células madre autólogas con PUVA (terapia sistémica). (I) Septiembre 2007 [citado 2011 Dic 7]; Disponible en: <http://mundopsoriasis.blogspot.com/2011/12/un-estudio-compara-en-pacientes-con.html>
70. Hernández-Ramírez P, Alfonso-Simón A, Aparicio-Suárez JL, Artaza-Sanz H, Baganet-Cobas A, Blanco-Díaz Á, et al. Experiencia cubana con el uso terapéutico de células madre adultas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [serie en la Internet]. 2011 Mar [citado 2012 Ene 17];27(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000100012&lng=es

Recibido: 15 de julio de 2012.
Aprobado: 15 de agosto de 2012.

Dra. *María Elena Alfonso-Valdés*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268, Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: rchematologia@infomed.sld.cu
Website: <http://www.sld.cu/sitios/ihj>
