



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Terapias sistémicas en Psoríase asociada a outras dermatoses.

Terapias sistémicas en Psoriasis asociada a outras dermatosis.

Systemic therapies for Psoriasis associated with other dermatoses.

Autora: Elena Regueiro Mesa

Titor: Javier Ángel Labandeira García

Departamento: Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas

Área: Dermatología y Venereología

(Xuño 2023)

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

ÍNDICE

1. RESUMEN	5
RESUMO	6
ABSTRACT	7
2. ABREVIATURAS	8
3. INTRODUCCIÓN	9
3.1 PSORIASIS	9
3.1.1 <i>Epidemiología</i>	9
3.1.2 <i>Etiopatogenia</i>	9
3.1.3 <i>Manifestaciones clínicas y diagnóstico</i>	9
3.1.4 <i>Comorbilidades y tratamiento sistémico de la psoriasis en poblaciones especiales</i>	11
4. OBJETIVOS	13
5. METODOLOGÍA	14
5.1 FUENTES Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	14
5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LA BÚSQUEDA	15
5.3 SELECCIÓN DE ESTUDIOS	15
6. RESULTADOS	16
6.1 PSORIASIS Y OTRAS DERMATOSIS. DERMATITIS ATÓPICA	16
6.1.1 <i>Prevalencia</i>	16
6.1.2 <i>Inmunopatogenia comparada de Psoriasis y Dermatitis atópica</i>	16
6.1.3 <i>Dermatitis Psoriasiforme (DP) o Dermatitis Psoriasiforme Espongiótica (DPe)</i>	17
6.1.4 <i>Terapia sistémica de la asociación Psoriasis - Dermatitis atópica</i>	18
6.1.4.1 <i>Terapias biológicas</i>	19
6.1.4.1.1 <i>Fármacos anti-TNFα</i>	19
6.1.4.1.2 <i>Fármacos anti IL-17</i>	19
6.1.4.1.3 <i>Fármacos anti IL-12/23p40 y anti IL-23p19</i>	20
6.1.4.1.4 <i>Fármacos anti IL-4Rα</i>	20
6.1.4.1.5 <i>Fármacos anti IL-13</i>	20
6.1.4.2 <i>Fármacos anti-JAK</i>	21
6.1.4.3 <i>Terapias sistémicas clásicas y Apremilast</i>	21
6.1.4.4 <i>Tratamiento de la Dermatitis Psoriasiforme inducida por biológicos</i>	22
6.2 PSORIASIS Y OTRAS DERMATOSIS. LUPUS ERITEMATOSO	22
6.2.1 <i>Prevalencia</i>	22
6.2.2 <i>Inmunopatogenia y genética de la asociación Psoriasis - Lupus eritematoso</i>	22
6.2.3 <i>Características de la asociación Psoriasis - Lupus eritematoso</i>	23
6.2.4 <i>Terapia sistémica de la asociación Psoriasis - Lupus eritematoso</i>	25
6.2.4.1 <i>Terapias sistémicas clásicas y Apremilast</i>	26

6.2.4.2	Terapias biológicas.....	27
6.2.4.2.1	Fármacos anti-TNF α	27
6.2.4.2.2	Fármacos anti IL-12/23p40 y anti IL-23p19.....	27
6.2.4.2.3	Fármacos anti IL-17.....	28
6.2.4.2.4	Fármacos anti-LFA3.....	28
6.2.4.3	Fármacos anti-JAK.....	28
6.3	PSORIASIS Y OTRAS DERMATOSIS. VITÍLIGO.....	28
6.3.1	<i>Conceptos fundamentales y prevalencia de la asociación.....</i>	<i>29</i>
6.3.2	<i>Inmunopatogenia y genética de la asociación Psoriasis - Vitíligo.....</i>	<i>30</i>
6.3.3	<i>Características de la asociación Psoriasis - Vitíligo.....</i>	<i>31</i>
6.3.4	<i>Terapia sistémica de la asociación Vitíligo - Psoriasis.....</i>	<i>33</i>
6.3.4.1	Terapias sistémicas clásicas y Apremilast.....	34
6.3.4.2	Terapias biológicas.....	36
6.3.4.2.1	Fármacos anti-TNF α	37
6.3.4.2.2	Fármacos anti IL-12/23p40 y anti IL-23p19.....	38
6.3.4.2.3	Fármacos anti IL-17.....	38
6.3.4.2.4	Rituximab.....	38
6.3.4.3	Fármacos anti-JAK.....	39
7.	DISCUSIÓN.....	40
7.1	PSORIASIS Y DERMATITIS ATÓPICA.....	40
7.1.1	<i>Prevalencia e inmunopatogenia de la asociación.....</i>	<i>40</i>
7.1.2	<i>Terapia sistémica de la asociación.....</i>	<i>40</i>
7.1.2.1	Terapias biológicas y anti-JAK.....	40
7.1.2.2	Terapias sistémicas clásicas y Apremilast.....	41
7.1.2.3	Dermatitis Psoriasiforme inducida por biológicos.....	41
7.2	PSORIASIS Y LUPUS ERITEMATOSO.....	42
7.2.1	<i>Prevalencia, inmunopatogenia y características de la asociación.....</i>	<i>42</i>
7.2.2	<i>Terapia sistémica de la asociación.....</i>	<i>42</i>
7.2.2.1	Terapias sistémicas clásicas y Apremilast.....	42
7.2.2.2	Terapias biológicas y anti-JAK.....	43
7.3	PSORIASIS Y VITÍLIGO.....	43
7.3.1	<i>Prevalencia, inmunopatogenia y características de la asociación.....</i>	<i>43</i>
7.3.2	<i>Terapia sistémica de la asociación.....</i>	<i>44</i>
7.3.2.1	Terapias sistémicas clásicas y Apremilast.....	44
7.3.2.2	Terapias biológicas y anti-JAK.....	45
8.	CONCLUSIONES.....	47
9.	REFERENCIAS.....	48

1. RESUMEN

Introducción: La psoriasis es una enfermedad autoinflamatoria crónica de base genética con repercusión multisistémica. Los pacientes con psoriasis moderada-grave pueden requerir terapias sistémicas causantes de efectos clínicos adversos, especialmente cuando se asocia a otras enfermedades autoinmunes concomitantes. Este hecho, asociado a la escasez de guías clínicas y protocolos terapéuticos que aborden el tema, dificulta la elección del tratamiento más adecuado para ambas enfermedades.

Objetivo: Realizar una exhaustiva revisión de la literatura médica que permita proporcionar una herramienta útil y precisa que facilite la toma de decisiones en el tratamiento sistémico de la psoriasis en presencia de otras enfermedades cutáneo-sistémicas.

Metodología: Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de la literatura médica existente en las bases de datos *PubMed* y *Cochrane Library*. La selección de artículos científicos se basó en la aplicación de criterios de inclusión y exclusión.

Resultados: Los estudios incluidos muestran resultados significativos en el tratamiento sistémico de la psoriasis cuando ésta se asocia a otras dermatosis. Se seleccionaron las tres enfermedades cutáneo-sistémicas más relevantes (dermatitis atópica, lupus eritematoso y vitíligo) en relación con la psoriasis.

Conclusión: Padecer psoriasis incrementa el riesgo de desarrollar comorbilidades adicionales. Es necesaria más investigación para comprender la patogénesis y la terapia sistémica de la psoriasis asociada a otras dermatosis. Esta revisión permite establecer protocolos de tratamiento basados en la evidencia y proponer futuras líneas de investigación.

Palabras clave: Psoriasis, dermatitis atópica, lupus eritematoso, vitíligo, asociación, concomitante, coexistencia, terapias sistémicas.

RESUMO

Introdución: A psoríase é unha enfermidade autoinflamatoria crónica de base xenética con repercusión multisistémica. Os pacientes con psoríase moderada-grave poden requirir terapias sistémicas causantes de efectos clínicos adversos, especialmente cando se asocia a outras enfermidades autoinmunes concomitantes. Este feito, xunto á escaseza de guías clínicas e protocolos terapéuticos que aborden o tema, dificulta a elección do tratamento máis axeitado para ambas as enfermidades.

Obxectivo: Realizar unha exhaustiva revisión da literatura médica que permita proporcionar unha ferramenta útil e precisa que facilite a toma de decisións no tratamento sistémico da psoríase en presenza doutras enfermidades cutáneo-sistémicas.

Metodoloxía: Levouse a cabo unha revisión bibliográfica da literatura médica existente nas bases de datos *PubMed* e *Cochrane Library*. A selección de artigos científicos basouse na aplicación de criterios de inclusión e exclusión.

Resultados: Os estudos incluídos amosan resultados significativos no tratamento sistémico da psoríase cando esta se asocia a outras dermatoses. Seleccionáronse as tres enfermidades cutáneo-sistémicas máis relevantes (dermatite atópica, lupus eritematoso e vitilixe) en relación coa psoríase.

Conclusión: Padecer psoríase incrementa o risco de desenvolver comorbilidades adicionais. É necesaria máis investigación para comprender a patoxénese e a terapia sistémica da psoríase asociada a outras dermatoses. Esta revisión permite establecer protocolos de tratamento basados na evidencia e propoñer futuras liñas de investigación.

Palabras clave: Psoríase, dermatite atópica, lupus eritematoso, vitilixe, asociación, concomitante, coexistencia, terapias sistémicas.

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is a chronic autoinflammatory disease with a genetic basis that has multisystemic effects. Patients with moderate-to-severe psoriasis may require systemic therapies that can cause adverse clinical effects, especially when associated with other concomitant autoimmune diseases. This fact, combined with the shortage of clinical guidelines and therapeutic protocols addressing this issue, makes it difficult to choose the most appropriate treatment for both diseases.

Objective: To carry out a thorough review of the medical literature to provide a useful and accurate tool that facilitates decision-making in the systemic treatment of psoriasis in the presence of other cutaneous-systemic diseases.

Methods: A bibliographic review of existing medical literature in the *PubMed* and *Cochrane Library* databases was carried out. The selection of scientific articles was based on the application of inclusion and exclusion criteria.

Results: The included studies demonstrate significant results in the systemic treatment of psoriasis when it is associated with other dermatoses. The three most relevant cutaneous-systemic diseases (atopic dermatitis, lupus erythematosus and vitiligo) were selected in relation to psoriasis.

Conclusion: Suffering from psoriasis increases the risk of developing additional comorbidities. Further research is needed to understand the pathogenesis and systemic therapy of psoriasis associated with other dermatoses. This review allows for the establishment of evidence-based treatment protocols and proposes future lines of investigation.

Keywords: Psoriasis, atopic dermatitis, lupus erythematosus, vitiligo, association, concomitant, coexistence, systemic therapies.

2. ABREVIATURAS

AA: Alopecia Areata	LECS: Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo
aCL: Anticuerpos anticardiolipina	LED: Lupus Eritematoso Discoide
ADN: Ácido desoxirribonucleico	LES: Lupus Eritematoso Sistémico
AL: Anticoagulante lúpico	LMP: Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva
ANA: Anticuerpos antinucleares	MHC: Major Histocompatibility Complex
ANE: Anticuerpos frente a antígenos nucleares extraíbles	MM: Micofenolato de Mofetilo
APs: Artritis psoriásica	MTX: Metotrexato
BSA: Body Surface Area	PASI: Psoriasis Area Severity Index
DA: Dermatitis Atópica	PDE4: Fosfodiesterasa 4
DM2: Diabetes Mellitus tipo 2	PSO: Psoriasis
DP: Dermatitis Psoriasiforme	PUVA: Psolareno y radiación ultravioleta-A
DPe: Dermatitis Psoriasiforme Espongiótica	SNPs: Single Nucleotide Polymorphisms
DLQI: Dermatology Life Quality Index	TH: T helper cell
EA: Efectos Adversos	TNF-α: Tumor Necrosis Factor alpha
ECV: Enfermedad cardiovascular	UVBbe: Radiación ultravioleta-B de banda estrecha
EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal	VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
HLA: Human Leukocyte Antigen	VT: Vitíligo
IFN-γ: Interferón gamma	VTns: Vitíligo no segmentario
IgE: Inmunoglobulina E	VTs: Vitíligo segmentario
IgG1: Inmunoglobulina G1	
IL: Interleucina	
JAK/STAT: Janus Quinasas-Transductor de la Señal y Activador de la Transcripción	
LE: Lupus Eritematoso	

3. INTRODUCCIÓN

3.1 PSORIASIS

La psoriasis (PSO) es una enfermedad autoinflamatoria crónica recidivante y de base genética. Es considerada actualmente un síndrome con repercusión en diversos órganos y sistemas, que afecta mayoritariamente a la piel en forma de placas eritemato-descamativas (1,2).

3.1.1 Epidemiología

Su prevalencia varía ampliamente a nivel mundial afectando al 2,3% de la población española (3), cifra que es sensiblemente superior a la estimada en estudios de años anteriores (1,4%) (4). Si bien la enfermedad puede afectar a cualquier edad presenta un inicio bimodal con un primer pico de aparición temprana a los 16 y 20 años y un segundo pico de aparición tardía entre los 57 y 60 años (5).

3.1.2 Etiopatogenia

Se trata de un trastorno inflamatorio no infeccioso de etiología multifactorial resultado de la interacción entre la predisposición genética individual, la disregulación del sistema inmunológico y los distintos factores ambientales que pueden desencadenar la enfermedad (6). Está mediada inmunológicamente a través de la interacción patológica de las células epidérmicas, la respuesta inmune celular principalmente T tipo 1 (T_H1) y tipo 17 (T_H17) y las numerosas moléculas biológicas de señalización estimuladas por dichos factores (7,8).

Presenta herencia poligénica que se sustenta en patrones de agregación familiar, con una concordancia de la enfermedad entre dos y tres veces mayor en gemelos monocigóticos que en dicigóticos (9,10). Además también existen genes propios de las psoriasis reguladores de la inflamación y la inmunidad asociados a alelos del gen HLA-C, en concreto, al HLA-Cw6 (10).

En los individuos con susceptibilidad genética, el inicio o las exacerbaciones de la enfermedad suelen estar precedidas de un grupo de factores desencadenantes importantes que pueden hacer que una psoriasis preexistente se manifieste o agrave. Entre ellos destacan las infecciones (*Streptococcus Pyogenes*, VIH), el estrés psicológico y los fármacos (betabloqueantes, antimaláricos, litio, interferón), especialmente la retirada brusca de esteroides. Otros factores a tener en cuenta serían los traumatismos físicos (fenómeno de Koebner), la hipocalcemia, la exposición solar, el embarazo, la obesidad, el tabaquismo y el alcohol (6,11–16).

3.1.3 Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Las manifestaciones dermatológicas de la psoriasis pueden ser muy variadas y presentarse en forma de máculas, pápulas, placas y pústulas asociadas frecuentemente a prurito y dolor (17).

El tipo clínico más frecuente, que afecta al 80-90% de los pacientes, es la *psoriasis vulgar* o *psoriasis en placa* (Figura 1). Consiste en placas eritematosas y pruriginosas bien definidas y de bordes irregulares, con escamas adheridas color blanco plateado y que en general pueden coalescer y cubrir extensas áreas de piel. Afecta fundamentalmente a las regiones extensoras de las extremidades, los codos y las rodillas además del cuero cabelludo y el tronco (17,18).

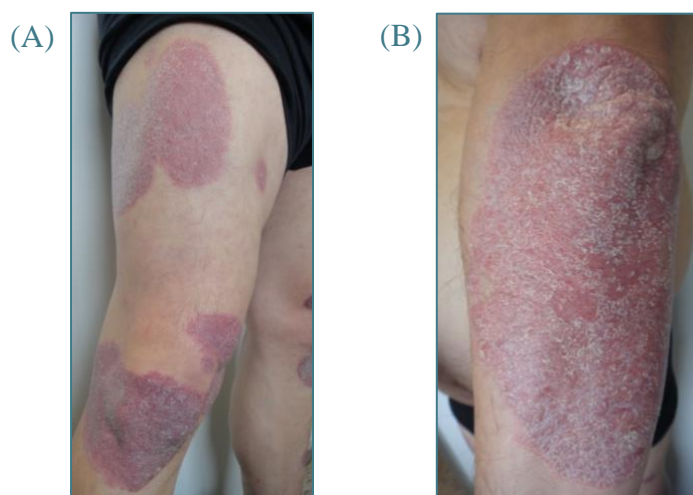


Figura 1. (A,B) Psoriasis vulgar con placas eritemato-escamosas de límites netos en las zonas extensoras de las extremidades.

Su diagnóstico es principalmente clínico a través de una correcta anamnesis. Para ello, se utilizan una serie de escalas que constituyen los parámetros a emplear en la práctica clínica para valorar la afectación del paciente y clasificar la psoriasis en leve y moderada-grave: *Psoriasis Area Severity Index (PASI)*, *Body Surface Area (BSA)* y *Dermatology Life Quality Index (DLQI)* (19).

El primer esfuerzo de consenso Europeo para definir los objetivos de tratamiento de la psoriasis en función de su severidad consistió en la interpretación conjunta del PASI, BSA y DLQI. Conforme a esto, se definieron los siguientes criterios de caracterización de la psoriasis (Tabla 1) (Figura 2) (19).

La biopsia cutánea no suele ser necesaria en las presentaciones típicas de la enfermedad (20).

Tabla 1. Caracterización y definición de la psoriasis leve y moderada-grave en función de los umbrales PASI, BSA y DLQI.

CARACTERIZACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA PSORIASIS	
[BSA ≤10 y PASI ≤10 y DLQI ≤10]	Leve ^a
[BSA >10 o PASI >10] y DLQI >10	Moderada-grave

Adaptado de: Mrowietz et al. (2011)¹⁹. BSA, Body Surface Area. DLQI, Dermatology Life Quality Index. PASI, Psoriasis Area Severity Index.

^aSituaciones clínicas especiales como la afectación de áreas visibles o la afectación genital, palmoplantar o de las uñas pueden cambiar la PSO leve a moderada-grave.



Figura 2. (A) Psoriasis en placa en nalgas y raíz de muslos. (B) Psoriasis en dorso de manos y ungueal.

3.1.4 Comorbilidades y tratamiento sistémico de la psoriasis en poblaciones especiales

El esfuerzo realizado en los últimos años para esclarecer la importancia entre la relación de la psoriasis con otras enfermedades concomitantes ha sido considerable. No se puede considerar únicamente a la psoriasis como una enfermedad dermatológica, sino que ha de ser interpretada como una enfermedad de repercusión multisistémica. Por ello, la elección de uno u otro tipo de tratamiento debe realizarse de forma individualizada teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad de cada paciente, la edad, el acceso al sistema de salud y los posibles tratamientos médicos previos recibidos.

Algunas de estas enfermedades asociadas a la psoriasis incluyen (Figura 3): artritis psoriásica, enfermedad cardiovascular a través del estudio de sus principales factores de riesgo (síndrome metabólico y hábitos de vida como el tabaquismo y el enolismo), hígado graso no alcohólico, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer de piel incluido el linfoma cutáneo de células T, ansiedad y depresión (21,22).

Además, los pacientes con psoriasis moderada-grave requieren frecuentemente terapias sistémicas que pueden desencadenar efectos adversos (EA), especialmente cuando se asocian a otras comorbilidades. En este contexto se originan las denominadas “poblaciones especiales” de pacientes con psoriasis.

Entre dichas poblaciones especiales han sido identificadas una serie de enfermedades autoinmunes como la dermatitis atópica, el lupus eritematoso, el vitíligo, la dermatomiositis, la sarcoidosis, la esclerodermia y la alopecia areata (Figura 4), aunque este trabajo se centrará principalmente en las tres primeras (Figura 3). La asociación entre psoriasis y estas patologías dificulta la elección de la terapia sistémica más adecuada para ambas enfermedades, pues diversos tratamientos óptimos para una de las enfermedades pueden ser ineficaces para la otra, o incluso empeorarla.

Consecuentemente es necesaria una mejor y más rápida comprensión de los posibles efectos de las terapias sistémicas en pacientes con psoriasis asociada a otras enfermedades. Sin embargo, no existen guías clínicas o documentos de consenso que relaten los protocolos terapéuticos para estos pacientes y la literatura sobre dichas asociaciones es escasa.

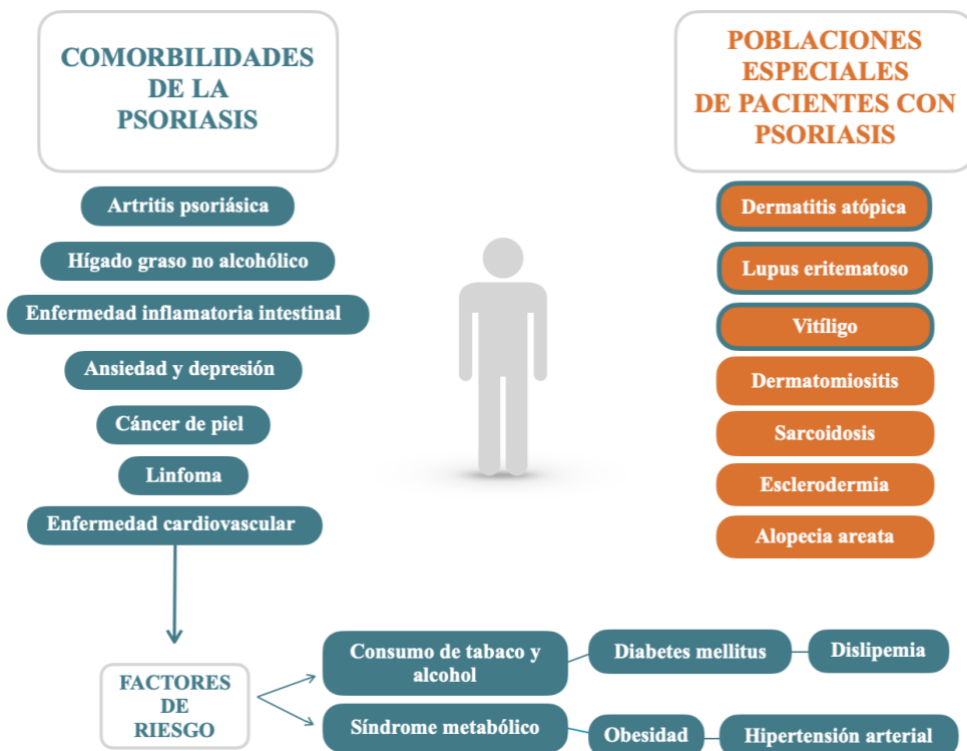


Figura 3. Comorbilidades y poblaciones especiales de pacientes con psoriasis. *Elaboración propia a partir de Daudén et al. (2012)²¹ y Puig-Sanz (2007)²².*

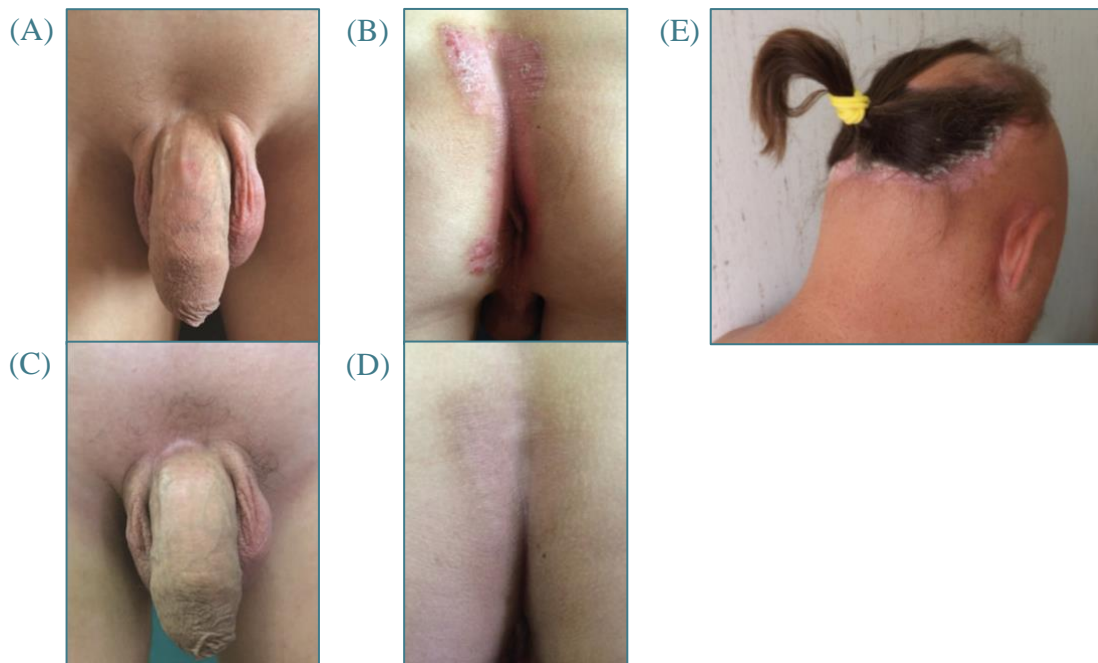


Figura 4. (A,B) Psoriasis genital con AA en pubis. (C,D) Tras tratamiento sistémico, la psoriasis inició repoblación en pubis. (E) AA y psoriasis, fenómeno de Renbök: repoblación de AA solo en áreas con lesiones de psoriasis.

Tomadas de Pagnanelli et al. (2020)²³ y Schepis et al. (2017)²⁴.

4. OBJETIVOS

La asociación de la psoriasis moderada-grave con otras comorbilidades constituye un área de investigación en curso. Entre ellas se incluyen una serie de enfermedades autoinmunes cutáneo-sistémicas como la dermatitis atópica, el lupus eritematoso, el vitíligo, la dermatomiositis, la sarcoidosis, la esclerodermia y la alopecia areata.

La necesidad de empleo de terapias sistémicas en psoriasis y dichas patologías asociadas puede desencadenar eventos clínicos adversos, pues algunos de los fármacos utilizados en el tratamiento de estas enfermedades pueden interferir en el curso de la psoriasis y, de igual manera, diversos tratamientos para la psoriasis pueden empeorar algunas de estas patologías concomitantes.

Sin embargo, como ya se ha comentado anteriormente no existen protocolos terapéuticos para estos pacientes y las publicaciones que abordan este tema lo hacen de una forma muy limitada, haciendo de ello un reto terapéutico.

Por lo tanto, con este trabajo se pretende realizar una exhaustiva revisión de la literatura médica existente, con la finalidad de proporcionar una herramienta útil y precisa que contribuya a la evidencia científica y facilite la toma de decisiones en la terapia sistémica de la psoriasis asociada a otras dermatosis cutáneo-sistémicas.

5. METODOLOGÍA

5.1 FUENTES Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para alcanzar los objetivos propuestos, inicialmente se realizó una minuciosa revisión bibliográfica de la literatura médica existente en las bases de datos *PubMed* y *Cochrane Library*, procurando encontrar todos los artículos que trataran la terapia sistémica de la psoriasis en relación con otras dermatosis.

La recopilación de información se basó en una estrategia de búsqueda utilizando diferentes palabras clave combinadas mediante operadores booleanos “OR” y “AND”. Esta búsqueda se llevó a cabo en varias etapas: una primera, más general y enfocada en la psoriasis como enfermedad multisistémica que permitiese contextualizar el trabajo; y una segunda, más específica y enfocada en cada una de las asociaciones identificadas, ésta última sin filtro para la fecha de publicación.

Las Tablas 2 y 3 contienen los términos empleados en cada sección que conforma el presente trabajo, así como el esquema de búsqueda final.

Tabla 2. Términos empleados en la estrategia de búsqueda.

INTRODUCCIÓN	PSO-DA	PSO-LE	PSO-VT
Psoriasis Dermatosis Skin diseases Systemic treatment Systemic therapy Comorbidity	Psoriasis Atopic dermatitis Systemic treatment Systemic therapy Concomitant Coexistence	Psoriasis Lupus erythematosus Systemic treatment Systemic therapy Concomitant Coexistence	Psoriasis Vitiligo Systemic treatment Systemic therapy Concomitant Coexistence

LE, Lupus eritematoso. PSO, Psoriasis. VT, Vitiligo.

Tabla 3. Esquema de búsqueda final.

INTRODUCCIÓN	(“Psoriasis”) AND (“Dermatosis” OR “Skin diseases”) AND (“Systemic treatment” OR “Systemic therapy”) AND (“Comorbidity”)
PSO-DA	(“Psoriasis”) AND (“Atopic dermatitis”) AND (“Systemic treatment” OR “Systemic therapy”) AND (“Concomitant” OR “Coexistence”)
PSO-LE	(“Psoriasis”) AND (“Lupus erythematosus”) AND (“Systemic treatment” OR “Systemic therapy”) AND (“Concomitant” OR “Coexistence”)
PSO-VT	(“Psoriasis”) AND (“Vitiligo”) AND (“Systemic treatment” OR “Systemic therapy”) AND (“Concomitant” OR “Coexistence”)

LE, Lupus eritematoso. PSO, Psoriasis. VT, Vitiligo.

5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LA BÚSQUEDA

Para realizar la selección de artículos hemos cribado la búsqueda inicial mediante los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión:
 - Publicaciones escritas en español o inglés.
 - Publicaciones accesibles a texto completo o con un resumen detallado.
 - Publicadas en cualquier año.
 - Artículos originales por orden de preferencia: metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales y estudios de series de casos y descriptivos.
 - Publicaciones que hagan referencia a la coexistencia de las enfermedades a estudio.
 - Estudios centrados en la terapia sistémica de las enfermedades a estudio.

- Criterios de exclusión:
 - Publicaciones escritas en idiomas distintos al español o inglés.
 - Publicaciones sin accesibilidad a texto completo, excepto si estaba disponible un resumen detallado.
 - Publicaciones que no traten la asociación de las enfermedades a estudio como tema principal.
 - Estudios que aborden terapias no sistémicas de las enfermedades a estudio.

5.3 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Tras aplicar la estrategia de búsqueda y criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados se obtuvieron una serie de artículos, cuyos resúmenes fueron revisados para seleccionar aquellos más relevantes y acordes a los objetivos propuestos. Asimismo, se eliminaron los resultados duplicados en ambas bases de datos.

Finalmente, una vez realizada la selección de todos los estudios y tras la comprobación de su relevancia, se procedió a la redacción del trabajo por apartados.

6. RESULTADOS

En la elaboración de este trabajo se han detectado siete enfermedades cutáneo-sistémicas asociadas a la PSO. De ellas fueron seleccionadas las tres más relevantes para adaptar un tema tan extenso a la normativa de un Trabajo de Fin de Grado.

Para facilitar su exposición y comprensión, las poblaciones especiales a estudio han sido ordenadas alfabéticamente, agrupando también en subapartados sus características y las de los tratamientos disponibles en cada asociación.

6.1 PSORIASIS Y OTRAS DERMATOSIS. DERMATITIS ATÓPICA

Los siguientes apartados revisan las características de dicha asociación y el uso de las terapias sistémicas más adecuadas.

6.1.1 Prevalencia

La información disponible en esta asociación es escasa. Sin embargo, existe evidencia de que la PSO y la DA pueden coexistir (25–29).

Según un estudio publicado (retrospectivo 7 años; n = 1392 pacientes con PSO, n = 912 pacientes con DA, n = 30 pacientes con PSO y DA) la prevalencia de PSO y DA concomitantes era de 1,5%. De esos 30 pacientes con ambas enfermedades un 43% eran caucásicos y un 27% asiáticos, y la PSO precedía más frecuentemente a la DA que viceversa (67% vs. 23%), con inicio simultáneo de ambas en un 10% de los casos (27).

El estudio más largo (revisión sistemática y metaanálisis; n = 20.523 pacientes con PSO, n = 1.405.911 pacientes con DA) recopiló una serie de 31 estudios, de los cuales 8 observaron que la prevalencia de DA en pacientes con PSO variaba entre 0,17%-20% (prevalencia combinada del 2%) y 7 que la prevalencia de PSO en pacientes con DA variaba de 0,3%-12,6% (prevalencia combinada del 2%) (28).

Datos recientes también sugieren una asociación entre la PSO y la atopia. Han et al. (25) observaron en adultos coreanos con DA (cohorte, 35.685 pacientes) un mayor riesgo de desarrollar PSO comparado con los controles.

6.1.2 Inmunopatogenia comparada de Psoriasis y Dermatitis atópica

Clásicamente, PSO y DA eran consideradas como entidades mutuamente excluyentes, con una polarización de la PSO orientada hacia la vía T-helper 1 (Th1) y de la DA hacia la T-helper 2 (Th2). En los últimos años, su posible asociación ha sido reconocida y se han descubierto locus genéticos alterados compartidos por ambas enfermedades (30,31).

Son enfermedades inflamatorias cutáneas con una inmunopatogénesis compartida y mediada por células T, las cuales liberan citoquinas proinflamatorias que alteran el crecimiento y la diferenciación de los queratinocitos epidérmicos (31,32).

En la actualidad se sabe que la DA es una enfermedad heterogénea de la cual se han descrito varios fenotipos: DA asiática, DA pediátrica y DA europea-americana. Como se aprecia en la Figura 5 (29), la PSO está mediada principalmente por células Th17, sus citoquinas asociadas (IL-17, IL-23) y TNF- α , mientras que la DA en general está fuertemente relacionada con las células Th2 y la producción de IL-4 e IL-13 (31–34).

Además, la activación de las vías Th1 y Th22 con la producción de IL-12/IFN- γ e IL-22, respectivamente, es observada en ambas patologías. Así mismo, en poblaciones asiáticas y pediátricas la DA también depende de la vía Th17 (33,34).

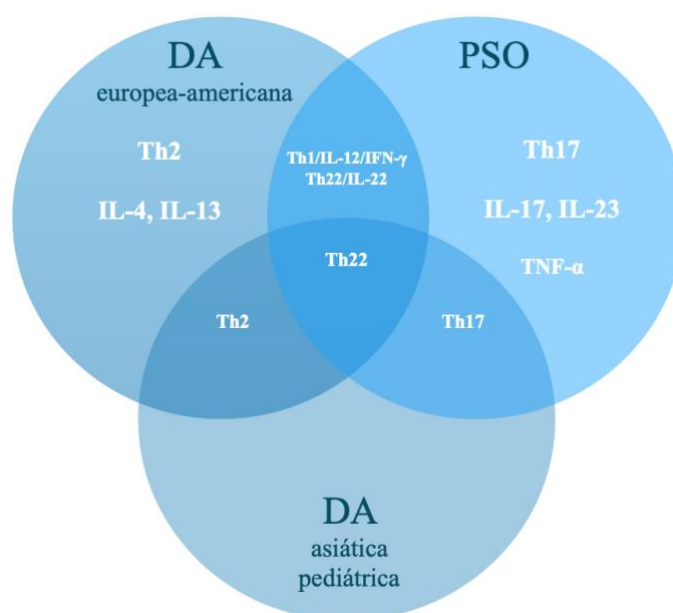


Figura 5. Superposición de los mecanismos inmunes en psoriasis y dermatitis atópica.

Adaptado de: Tsai et al. (2022)³¹. DA, Dermatitis atópica. IFN, Interferon IL, Interleucina. PSO, Psoriasis. Th, T-helper cell. TNF, Tumor Necrosis Factor.

Otro punto a destacar es que la vía inmune de la DA varía dependiendo de si la enfermedad se encuentra en un estadio agudo o crónico. En las lesiones agudas se observa la activación de las vías Th2/Th22 y una menor activación del eje Th17. Sin embargo, con la cronicidad de la enfermedad se intensifica la respuesta Th2/Th22 y la vía Th1, pero no el eje Th17 (34).

6.1.3 Dermatitis Psoriasiforme (DP) o Dermatitis Psoriasiforme Espongiótica (DPe)

La DP o DPe, también conocida como Psoriasis Eccematosa (PE) describe una situación clínica a la que se ha aludido con el paso de los años pero que no se encuentra como tal definida en la literatura médica. Los pacientes con DP presentan típicamente un solapamiento de patrones clínico-histológicos entre la PSO y la DA, en los que se aprecia una combinación de

eccema en las flexuras y lesiones psoriásicas distribuidas por el tronco y las extremidades (35,36).

Se trata de una dermatosis inflamatoria que puede manifestarse en pacientes con ciertas enfermedades como PSO, déficits nutricionales, VIH y COVID-19 (37,38). En ocasiones también puede desencadenarse tras el uso de tratamientos farmacológicos (*ver siguiente apartado*) que provocan un desbalance entre las vías inmunes Th1/Th17 de la PSO y Th2/Th22 de la DA (39).

6.1.4 Terapia sistémica de la asociación Psoriasis - Dermatitis atópica

La siguiente Tabla 4 resume las terapias sistémicas recomendadas en cada enfermedad y cuando éstas están asociadas.

Tabla 4. Terapias sistémicas recomendadas en psoriasis, dermatitis atópica o en la asociación de ambas.

	PSO	DA	PSO-DA	Comentarios
Anti TNF-α	+	+/-	+/-	No asociar a azatioprina.
Anti IL-17	+	*	*/+	
Anti IL-12/23p40	+	+/-	+/-	
Anti IL-23p19	+	+/-	+/-	
Anti IL-4Rα	*	+	*/+	
Anti IL-13	*	+	*/+	
Anti-JAK	+/-	+	+/-	
Fototerapia	+	+	+	
Metotrexato	+	+	+	No asociar a azatioprina.
Ciclosporina	+	+	+	
Corticoesteroides	+	+	-	En concomitancia puede agravar ambas y precipitar eritrodermia y PSO pustulosa.
Azatioprina	*	+	*/+	No asociar a anti TNF- α y MTX.
Acitretina	+	+/-	-	Mal tolerada en PSO-DA: xerosis cutánea. Eficaz en eccema crónico de manos.
Apremilast	+	+/-	+/-	

DA, Dermatitis atópica. MTX, Metotrexato. PSO, Psoriasis. +: eficacia confirmada. -: contraindicado. +/-: puede ser eficaz. *: ineficaz pero no contraindicado. */+: eficaz solo en una de las dos enfermedades.

6.1.4.1 Terapias biológicas

En una revisión sistemática de 313 artículos se han reportado 2049 casos de pacientes con erupciones cutáneas paradójicas tras el empleo de terapias dirigidas. De todas ellas los anti-TNF α estuvieron involucrados en el 91,2% de todos los casos, seguidos de los anti IL-17 (3,5%), los anti IL-4R α (2,7%), los anti IL-12/23 (2,4%) y los anti IL-23 (0,01%) (40).

6.1.4.1.1 Fármacos anti-TNF α

Las reacciones psoriasiformes y ecematosas son uno de los principales EA cutáneos asociados a los inhibidores de TNF- α (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol y golimumab) (41).

Por un lado, su eficacia es bien documentada en la psoriasis al inhibir indirectamente la señalización de IL-17 a través de la regulación de la producción de IL-23 (42). Sin embargo, son varios los estudios (43–45) que han informado de la aparición o empeoramiento de la psoriasis en pacientes tratados con anti-TNF α , frecuentemente cuando se usan en pacientes con EII y enfermedades reumáticas inflamatorias sistémicas.

Por otro lado, el empleo de anti-TNF α puede tener un efecto neutro o incluso beneficioso en la DA aunque no parecen existir estudios clínicos. En casos aislados de DA moderada-grave existe cierta mejoría clínica en pacientes tratados con infliximab (46) y etanercept (47).

Sin embargo, el desarrollo de reacciones ecematosas ha sido investigado en varios estudios (48–51), notificándose exacerbaciones de DA hasta en un 5-20% de los pacientes que han sido tratados con estos agentes, siendo infliximab el más implicado (48,50), seguido de adalimumab y etanercept y muy pocos casos con certolizumab y golimumab (40). Se postula que el mecanismo implicado en estas exacerbaciones es un cambio de fenotipo de Th1 hacia Th2 (39), lo que se asocia con aumento de la eosinofilia e IgE en pacientes psoriásicos (52).

6.1.4.1.2 Fármacos anti IL-17

Según una revisión sistemática también se han comunicado casos de erupciones psoriasiformes asociadas a inhibidores de IL-17 y concretamente 9 de ellos asociados a secukinumab (53).

Un estudio retrospectivo (2 años; n = 115 pacientes tratados con secukinumab durante 17,2 meses; n = 70 pacientes tratados con ixekizumab durante 9,2 meses) reportó 4 pacientes (2,2%), 3 tratados con secukinumab y 1 con ixekizumab que desarrollaron erupciones ecematosas. Los anti IL-17 bloquean la vía Th1, lo que explicaría la aparición de eccema en estos pacientes (54). En contraposición, solo han sido comunicados dos casos de DA asociada a brodalumab (55,56).

Un ensayo clínico aleatorizado en fase 2 incluyó a 41 pacientes con DA tratados con secukinumab para evaluar su eficacia. Sin embargo, los resultados obtenidos en la semana 16 no mostraron una mejoría clínica ni inmunohistoquímica significativa en comparación con el placebo (57).

6.1.4.1.3 Fármacos anti IL-12/23p40 y anti IL-23p19

Ustekinumab es un fármaco que bloquea la subunidad p40 de la IL-12 e IL-23. Aunque el mecanismo subyacente de las reacciones eccematosas inducidas por estos fármacos no está bien definido, se cree que es desencadenado por el bloqueo de la vía Th1 (IL-12) y Th17 (IL-23), lo que induce un desbalance a favor de la respuesta Th2 (58). Han sido descritos casos aislados de DA como un efecto adverso del uso de ustekinumab en el tratamiento de la psoriasis en pacientes con niveles elevados de IgE (59).

En otro estudio, 23 pacientes con DA fueron tratados con ustekinumab. De ellos, 8 pacientes (34,8%) obtuvieron una remisión completa de la DA, 7 (30,4%) una remisión parcial y 8 (34,8%) no obtuvieron ninguna respuesta (60). Según otros estudios este fármaco puede tener un efecto neutro o incluso beneficioso en el tratamiento de la DA y parece ser bien tolerado y seguro, aunque se requiere más investigación para evaluar su efectividad y seguridad a largo plazo (61,62).

Recientemente se ha visto que ustekinumab puede ser un tratamiento efectivo en reacciones psoriasiformes producidas por los anti-TNF α con una remisión completa en 12 de los 14 pacientes a estudio (85,7%) y una remisión parcial en 2 pacientes (14,3%) (63,64).

En cuanto a los fármacos anti IL-23p19, existen varias hipótesis que justifican el hecho de que puedan producir erupciones eccematosas, pero ninguna ha sido estudiada en detalle. Se han encontrado tres casos aislados que sugieren la aparición de estas reacciones en pacientes con PSO tratados con estos fármacos, dos de ellos relacionados con guselkumab (65,66) y uno con risankizumab (67). Sin embargo, no hay evidencia de que tildrakizumab produzca este efecto adverso y en un caso aislado parece tener resultados excelentes en PSO y DA coexistentes (68).

6.1.4.1.4 Fármacos anti IL-4R α

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal antagonista del receptor α de la IL-4 que actúa inhibiendo a la IL-4 e IL-13, mediadores clave en la vía inmune tipo Th2. En la actualidad es considerado como el único agente biológico aprobado en el tratamiento de la DA moderada-severa por su eficacia y seguridad (69).

No obstante, a pesar de la buena eficacia algunos pacientes desarrollan erupciones eccematosas localizadas, especialmente en la cara y el cuello. Según un estudio de cohortes retrospectivo, un 23% (17/73) de los pacientes tratados con dupilumab desarrollaron nuevas áreas de dermatosis con predilección por la zona facial (14/17) y morfología eccematosa (12/17) (70).

Un efecto adverso más común es la aparición de reacciones psoriasiformes (71,72) en pacientes tratados con este fármaco, ya que la inhibición de la IL-4 puede ocasionar un desbalance hacia las vías Th1 y Th17 involucradas en la PSO.

6.1.4.1.5 Fármacos anti IL-13

Recientemente se ha aprobado tralokinumab, un inhibidor específico de la IL-13 que ha mostrado ser eficaz y bien tolerado en pacientes adultos con DA moderada-grave. En los

ensayos clínicos de fase 3 fue superior al placebo en las primeras 16 semanas de tratamiento, con mejoras del prurito y de la calidad de vida. También fue más efectivo que el placebo en combinación con corticoesteroides tópicos (73).

Lebrikizumab ha demostrado eficacia y seguridad en un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 en pacientes con DA y asoció mejores resultados en combinación con corticoesteroides tópicos (74).

No existe evidencia de PSO inducida o agravada durante el tratamiento de DA con estos fármacos.

6.1.4.2 Fármacos anti-JAK

En la DA existe una desregulación de la vía JAK/STAT (Janus Quinasas-Transductor de la Señal y Activador de la Transcripción), asociada a un aumento de la respuesta Th2, activación de eosinófilos, supresión de células T reguladoras y liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-4, IL-5, IL-13). Por tanto, los anti-JAK pueden mostrar eficacia clínica a través de la atenuación o supresión de varias vías inmunes asociadas a DA (75).

En la actualidad han sido aprobados tres fármacos anti-JAK, baricitinib (anti-JAK1/2) (76), upadacitinib (anti-JAK1) (77) y abrocitinib (anti-JAK1) (78) para el tratamiento de la DA moderada-grave. Los tres mostraron resultados consistentes de seguridad y eficacia en los ensayos y no se ha identificado en la literatura PSO inducida por anti-JAK durante el tratamiento de DA.

Datos recientes muestran cuatro casos de pacientes con características superpuestas de PSO y DA, que tras ser tratados con los tratamientos de referencia para ambas enfermedades pasaron a recibir upadacitinib. Se consiguió una remisión completa de ambas patologías pero el estudio contaba con un bajo número de pacientes y el seguimiento del mismo fue breve (77).

6.1.4.3 Terapias sistémicas clásicas y Apremilast

La **fototerapia**, el **metotrexato** y la **ciclosporina** son útiles en ambas enfermedades y su eficacia es bien conocida (31).

Aunque los **corticoesteroides** sistémicos son eficaces para tratar ambas enfermedades, en PSO se desaconseja generalmente su uso, quedando reservados para situaciones especiales. No obstante, no deberían ser administrados en pacientes en los que coexisten LE y PSO ya que pueden agravar ésta última y precipitar la aparición de formas graves como eritrodermia o psoriasis pustulosa generalizada (79,80).

La **azatioprina** es considerada como una terapia efectiva en el tratamiento de la DA (81) pero no debería asociarse a fármacos anti-TNF α ni a MTX ya que se incrementa el riesgo de padecer un linfoma hepatoesplénico de células T (81,82).

La **acitretina** es un retinoide con eficacia demostrada en pacientes psoriásicos. Existen datos recientes que afirman su eficacia en el eccema crónico de manos, aunque puede ser mal tolerada en pacientes con PSO que padecen DA debido a la xerosis cutánea que produce (83).

El **apremilast** es un fármaco inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) con eficacia conocida en el tratamiento de la PSO (84). En el caso de la DA existe actualmente algún ensayo clínico (85), estudio de series (86) y caso clínico (87) sobre su efecto neutro o incluso beneficioso en esta enfermedad.

6.1.4.4 Tratamiento de la Dermatitis Psoriasiforme inducida por biológicos

En casos leves se intentaría mantener el mismo tratamiento biológico y añadir un agente tópico. Si esto no es efectivo puede ser necesario cambiar a otro agente biológico que pertenezca a la misma clase o incluso a una molécula diana diferente y añadir tratamiento sistémico adicional que sea beneficioso para PSO y DA (88).

6.2 PSORIASIS Y OTRAS DERMATOSIS. LUPUS ERITEMATOSO

Los siguientes apartados desarrollan los principales hallazgos sobre esta asociación y su influencia en el tratamiento de ambas condiciones cuando coexisten en un mismo paciente.

6.2.1 Prevalencia

La PSO es una enfermedad inflamatoria crónica inmunomediada frecuentemente asociada a comorbilidades pero que raramente coexiste con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo como lupus eritematoso (LE), dermatomiositis o esclerodermia.

Dentro de las conectivopatías, la asociación entre LE y PSO es la más descrita en la actualidad quedando limitada a series cortas y casos aislados (89–91). De acuerdo con un estudio (retrospectivo 10 años; 9420 pacientes con PSO) (90), el 0,69% de los pacientes con PSO tenían LE y un 1,1% de pacientes con LE padecían PSO.

Estos datos son similares a los obtenidos por otro estudio reciente (retrospectivo 2 años; 20630 pacientes con LE) (91), según el cual el 0,70% de los pacientes con LE presentaban PSO asociada. De ese porcentaje la gran mayoría eran mujeres (80%) de raza caucásica (53,30%). En el mismo estudio ha sido descrito que los pacientes con PSO tienen casi tres veces más riesgo de ser hospitalizados por LES en comparación con pacientes sin PSO.

Los casos coexistentes de PSO y LE son extremadamente raros en niños (92).

6.2.2 Inmunopatogenia y genética de la asociación Psoriasis - Lupus eritematoso

Numerosas similitudes han sido sugeridas entre PSO y LE, incluyendo factores inmunógenos, genéticos, epigenéticos y ambientales.

Tanto PSO como LE son enfermedades inmunomediadas en las que se cree que debe existir un factor inmunogénico en común relacionado con el equilibrio entre las principales poblaciones de linfocitos Th (Th1, Th2 y Th17). Como se ha comentado anteriormente, la PSO está mediada por una respuesta inmune principalmente Th17 y, en menor medida, Th1 y Th22 (91).

Por un lado, el LE presenta un predominio hacia las respuestas inmunes Th2 que conducen a la producción de linfocitos B disfuncionales y autoanticuerpos dirigidos contra antígenos. En su conjunto se forman inmunocomplejos que se depositan en los vasos de diferentes tejidos y órganos. Por otro lado, ha sido demostrado que la IL-17, IL-22 e IL-23 producidas por una sobreexpresión de las células Th17, constituyen un mecanismo compartido por ambas enfermedades (91,93).

PSO y LE también comparten una disfunción transcripcional del factor RUNX1 debido a polimorfismos comunes (18). Otra similitud genética adicional ha sido el descubrimiento de dos *Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)* o *polimorfismos de un solo nucleótido* (rs.8016957 y rs.4649203) comunes a ambas enfermedades, con capacidad para inducir la sobreproducción de ciertas citoquinas (IL-12, IL-17 e IL-23) (94).

La siguiente Figura 6 muestra varias placas eritematosas en áreas fotoexpuestas en un paciente con LECS (flechas).



Figura 6. LECS en área fotoexpuesta (pecho) y psoriasis en brazos. Tomada de García-Arpa et al. (2020)⁹⁵.

6.2.3 Características de la asociación Psoriasis - Lupus eritematoso

En la Tabla 5 se resumen los hallazgos mencionados en apartados anteriores y las principales características de la asociación.

Tabla 5. Características de la asociación psoriasis - lupus eritematoso.

	PSO	LE
Inmunopatogenia	Sobrerregulación Th17 y sus citoquinas (IL-17, IL-22, IL-23).	
Genética	RUNX1 y SNPs (rs.8016957 y rs.4649203).	

Inicio temporal	PSO puede preceder a LE y viceversa o ser concomitantes (90).	
Sexo y etnia	<u>Mujeres</u> de raza caucásica (90,91). Sin predominio de sexo en PSO-LE inducida por drogas (90).	
Formas clínicas más frecuentes	<p><u>Placas</u> (87,3%), cuero cabelludo (7,9%), pustulosa (4,8%), APs (1,6%) (96).</p> <p>Riesgo de eritrodermia en asociación con LE (90).</p> <p>Estudio de casos y controles: incremento de 2,3 veces la prevalencia de la comorbilidad del LE en pacientes con APs (97).</p>	<p><u>Lupus eritematoso sistémico</u> (LES) (45%), LE discoide (17%), LE inducido por drogas (12%) (90).</p>
Gravedad y complicaciones	En pacientes con LE solo se encontró vasculitis, afectación renal (nefritis lúpica) y neurológica, todas ellas con una frecuencia significativamente menor en pacientes con PSO coexistente. La PSO recién diagnosticada en pacientes con LE no implica un curso más grave del mismo (96).	
Fotosensibilidad	Más frecuente en ambas condiciones. Según Zalla et al. la fotosensibilidad ocurrió en el 50% de sus pacientes con asociación de PSO-LE, y fue secundaria al LE en el 70% de los casos. La erupción polimórfica lumínica fue considerada la causa más frecuente de fotosensibilidad en pacientes psoriásicos con LE, ocurriendo en un 32% (90).	
Laboratorio	<p>Asociación <u>PSO-LE</u> muestra una afectación <u>más frecuente</u> de los parámetros en comparación con <u>PSO aislada</u>.</p> <p>Valores en concomitancia: hipocomplementemia (50,8%), anti-ADN (55,6%), anti-SSA/Ro (36,5%), anti-SSB/La (17,5%), anti-Sm (27%), anti-RNP (27%), anti-Jo-1 (7,9%), aCL (28,6%), AL (42,9%) y factor reumatoide (23,8%) (96).</p>	<p>Concomitancia <u>PSO-LE</u> muestra una afectación <u>menos frecuente</u> de los parámetros en comparación con <u>LE aislado</u>.</p> <p>Valores en lupus eritematoso: hipocomplementemia (76,9%), anti-ADN (70,3%), anti-SSA/Ro (49,5%), anti-SSB/La (26,9%), anti-Sm (31%), anti-RNP (39,9%), anti-Jo-1 (15,7%), aCL (31,2%), AL (47,4%) y factor reumatoide (38,1%) (96).</p>
Comorbilidades	Pacientes con LE y PSO aislados tienen predilección por otros trastornos autoinmunes y, por tanto, existe un mayor riesgo de sufrirlos en pacientes con LE y PSO asociados (93).	

Diagnóstico	<p>Anteriormente se sugería que el anticuerpo anti-SSA/Ro podría ser un marcador diagnóstico de la superposición PSO-LE, además de estar relacionado con un mayor riesgo de fotosensibilidad (98).</p> <p>En la actualidad dicha teoría no ha sido confirmada y se aboga más por una minuciosa historia clínica y anamnesis en todo paciente con PSO asociada a fotosensibilidad. También se recomienda una biopsia de piel e inmunofluorescencia directa, así como un análisis de sangre que incluya los anticuerpos referidos anteriormente (ANA, anti-ADN y anti-ANE) y un fototest en caso de indicación (90).</p>
--------------------	--

aCL, Anticuerpos anticardiolipina. *AL*, Anticogulante lúpico. *ANA*, Anticuerpos antinucleares. *ANE*, Anticuerpos frente a antígenos nucleares extraíbles. *APs*, Artritis psoriásica. *IL*, Interleucina. *LE*, Lupus eritematoso. *LES*, Lupus eritematoso sistémico. *PSO*, Psoriasis. *SNPs*, Single Nucleotide Polymorphisms. *Th*, T-helper cell.

6.2.4 Terapia sistémica de la asociación Psoriasis - Lupus eritematoso

Uno de los principales retos en pacientes con LE-PSO se presenta a la hora de elegir un tratamiento que sea adecuado en ambas enfermedades, pues ciertas terapias óptimas para una de ellas pueden no ser eficaces o incluso empeorar la otra y viceversa.

La siguiente Tabla 6 resume los principales tratamientos sistémicos para ambas enfermedades y cuando éstas se asocian.

Tabla 6. Terapias sistémicas recomendadas en psoriasis, lupus eritematoso sistémico o en la asociación de ambos.

	PSO	LES	PSO-LES	Comentarios
Metotrexato	+	+	+	Fármaco de 1ª elección.
Acitretina	+	+/-	+/-	
Ciclosporina	+	+	+	En casos severos: trombocitopenia, nefritis lúpica.
Azatioprina	*	+	*/+	
Micofenolato de Mofetilo	+/-	+	+/-	
Fumaratos	+	+/-	+/-	Evitar uso a largo plazo o en combinación con inmunosupresores: riesgo de LMP.
Fototerapia	+	-	-	
Antipalúdicos	-	+	-	
Corticoesteroides	+	+	-	Contraindicados en PSO.
Apremilast	+	+/-	+/-	

Anti TNF-α	+	*	*/+	
Anti IL-12/23p40	+	+/-	+/-	
Anti IL-23p19	+	+/-	+/-	
Anti IL-17	+	+/-	+/-	
Anti-LFA3	+	+/-	+/-	Aprobado en Estados Unidos en PSO moderada-grave.
Anti-JAK	+/-	+/-	+/-	

*LES, Lupus eritematoso sistémico. LMP, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. PSO, Psoriasis. +: eficacia confirmada. -: contraindicado. +/-: puede ser eficaz. *: ineficaz pero no contraindicado. */+: eficaz solo en una de las dos enfermedades.*

6.2.4.1 Terapias sistémicas clásicas y Apremilast

El **metotrexato** es el único agente biológico que se emplea con éxito en el tratamiento de pacientes con PSO y LE, por lo que está considerado como una de las mejores opciones terapéuticas (89,99).

Además de la eficacia demostrada en PSO, la **acitretina** puede ser útil cuando se asocia a pacientes con LE, concretamente en las formas cutánea y discoide (100,101).

La eficacia de la **ciclosporina** también es bien conocida en pacientes psoriásicos y puede utilizarse cuando presentan LE asociado, especialmente en casos severos de LES asociados a trombocitopenia (102) y nefritis lúpica, en la que existe una gran mejoría de la proteinuria (103).

La **azatioprina** es un fármaco potencialmente eficaz en el LE pero considerada de poca utilidad en la PSO. Un ensayo clínico (n= 50 pacientes con PSO) mostró que, a pesar de su menor eficacia, puede ser útil en PSO crónica y ser utilizada como alternativa cuando existe contraindicación a otros agentes terapéuticos como el metotrexato (104).

El **micofenolato de mofetilo (MM)**, como en el caso anterior, es eficaz en el LE pero su posible eficacia en la PSO es controvertida. Diversos estudios lo consideran como una buena alternativa para el tratamiento de PSO en pacientes que no pueden tomar metotrexato por contraindicación o toxicidad (105), aunque demostró tener una eficacia significativamente menor en comparación con la ciclosporina (106).

Los **fumaratos** han demostrado su eficacia terapéutica en PSO y alguna serie de casos (107) sugiere que podrían ser un tratamiento alternativo del LE cuando no hay respuesta a tratamientos sistémicos convencionales. No obstante, el tratamiento a largo plazo con este fármaco y el tratamiento previo con otros inmunosupresores puede aumentar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva y debería evitarse su uso combinado (108).

Aunque la **fototerapia (PUVA)** es favorable para tratar la PSO puede desencadenar o empeorar el LE asociado y debería ser evitada. Sin embargo, en el estudio de Zalla et al. el

método de Goeckerman o el tratamiento con UVB aplicado en condiciones cautelosas fue bien tolerado por los pacientes, incluidos aquellos con erupción polimórfica lumínica (90).

Los **antipalúdicos** (hidroxicloroquina y cloroquina) constituyen uno de los fármacos más habituales en el tratamiento del LE cutáneo y sistémico. No obstante, varios estudios describen la inducción y exacerbación de la PSO hacia formas pustulosas (109) y eritrodérmicas (110), y en general deberían ser evitados. A pesar de esto, ha sido reportado un caso de un paciente con PSO-LE tratado con hidroxicloroquina sin alterar el curso de la PSO (111).

El uso de **corticoides** sistémicos, que es habitual en el manejo del LES, puede tener un efecto negativo en el curso de la PSO aumentando el riesgo de PSO pustulosa y eritrodérmica (91).

Solo un estudio prospectivo en fase 2 (n= 8 pacientes) ha estudiado el uso de **apremilast** como modalidad de tratamiento para el lupus eritematoso discoide (LED), pudiendo constituir una opción terapéutica eficaz para el mismo (112).

6.2.4.2 Terapias biológicas

6.2.4.2.1 Fármacos anti-TNF α

Actualmente conocemos el beneficio de los fármacos anti TNF- α en el tratamiento de la PSO pero, a pesar de que en ocasiones han sido utilizados con eficacia en LE, también tienen el potencial de causar LE como efecto adverso, con una tasa menor al 0,18% (40).

El desarrollo de autoanticuerpos antinucleares (ANA) y anti-ADN es un evento frecuente en pacientes a tratamiento con anti TNF- α . En un estudio prospectivo de cohorte (113), 454 pacientes con artritis reumatoide tratados con estos fármacos desarrollaron ANAs en un 31,2% con infliximab, un 16,1% con adalimumab y un 11,8% con etanercept. Además, un 7,2% de los pacientes se volvieron positivos para anticuerpos anti-ADN. También se ha descrito un caso de LE inducido con certolizumab (114).

Con menor frecuencia, los pacientes tratados con anti TNF- α desarrollan síntomas y signos clínicos propios del LES. La clínica desarrollada incluye fiebre, artritis, artralgia, erupción cutánea (eritema malar, fotosensibilidad, púrpura, eritema nodoso, alopecia, urticaria) y lesiones específicas de LE (discoide y subagudo). Más raramente se asocia a hipocomplementemia y manifestaciones hematológicas, renales o del sistema nervioso central. Los síntomas se resuelven en unas pocas semanas o meses después de la interrupción del agente anti TNF- α , aunque los anticuerpos pueden permanecer positivos durante varios meses o años (115).

6.2.4.2.2 Fármacos anti IL-12/23p40 y anti IL-23p19

Ustekinumab es un fármaco que bloquea las IL-12 y 23, implicadas en la patogénesis del LE. Es considerado un tratamiento seguro y eficaz en PSO y ha sido utilizado para tratar casos aislados de LE cutáneo subagudo (116) y LES (117) con resultados beneficiosos. Sin embargo, también han sido reportados casos anecdóticos de vasculitis y nefritis lúpica (118).

Además, ha sido descrito un caso de LES (119) de nueva aparición en un paciente psoriásico que recibía tratamiento con risankizumab, un inhibidor de la subunidad p19 de la IL-23. Tras suspender este fármaco e iniciar tratamiento con hidroxicloroquina y ustekinumab la paciente mejoró considerablemente.

6.2.4.2.3 Fármacos anti IL-17

Secukinumab inhibe la IL-17 relacionada con la patogénesis de LE y PSO. Un estudio presentó el caso aislado (120) de una paciente con nefritis lúpica altamente resistente al tratamiento convencional, y que presentaba niveles más elevados de IL-17 e IL-23 en biopsias renales. Tras tratamiento con secukinumab las características clínicas mejoraron y se consiguió una respuesta renal completa. Por tanto, los autores sugirieron que la terapia con anti IL-17 puede ser una nueva opción de tratamiento eficaz en este tipo de casos.

Otros estudios comunican la existencia de casos aislados de LE subagudo (121) y LE discoide (122) agravados por el uso de secukinumab durante el tratamiento de PSO.

6.2.4.2.4 Fármacos anti-LFA3

El alefacept es una proteína de fusión constituida por el dominio extracelular LFA-3 unido a la fracción constante de la IgG1, que actúa impidiendo la activación de los linfocitos T y produciendo su apoptosis (123). En la actualidad se encuentra aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la PSO moderada-grave. Un caso aislado de PSO y LE coexistentes fue tratado inicialmente con infliximab empeorando la clínica del LE, pasando a tratarse con alefacept, el cual mostró resultados beneficiosos en la clínica psoriásica sin exacerbación de las lesiones lúpicas (124).

6.2.4.3 Fármacos anti-JAK

Muchas citoquinas inflamatorias implicadas en la patogénesis del LE están relacionadas con la desregulación de la vía JAK/STAT. La inhibición selectiva de la JAK1 puede ser una diana terapéutica en el tratamiento de las lesiones cutáneas del LE, ya que disminuye la expresión de citoquinas y la muerte celular de los queratinocitos (125).

Casos aislados y ensayos clínicos han intentado mostrar la eficacia de fármacos anti-JAK en varios modelos murinos y humanos con LE. Sin embargo, a pesar de los favorables resultados en los ensayos clínicos ninguna de estas terapias ha sido aprobada en la práctica clínica. Hasta la fecha, solo tofacitinib y baricitinib han mostrado resultados prometedores (126).

6.3 PSORIASIS Y OTRAS DERMATOSIS. VITÍLIGO

Los próximos apartados analizan las particularidades de esta asociación e intentan simplificar la elección de los tratamientos sistémicos más adecuados para pacientes que presentan simultáneamente ambas enfermedades.

6.3.1 Conceptos fundamentales y prevalencia de la asociación

El vitíligo (VT) es una patología inflamatoria inmunomediada que provoca la aparición de máculas despigmentadas en la piel debido a la disminución de melanocitos (Figura 7). Aunque es un trastorno adquirido tiene predisposición genética y la prevalencia general oscila entre el 0,06% y el 2,28%, incrementándose con la edad (0,45% en <1 año, 1% entre 1-5 años y 2,1% entre 5-12 años). En el 70-80% de los pacientes se inicia antes de los 30 años, indistintamente del sexo y la raza (127–129).

Según un consenso internacional (130) el VT puede clasificarse en dos formas principales: vitíligo no segmentario (VTns) y vitíligo segmentario (VTs), que cuando se solapan manifiestan formas clínicas mixtas. El vitíligo segmentario (10% de los casos) suele ocurrir a una edad más temprana que el no segmentario (90% de los casos), que puede presentarse a cualquier edad (127).



Figura 7. Máculas despigmentadas en dorso de manos.

La siguiente Tabla 7 resume los datos epidemiológicos del trastorno despigmentante más prevalente a nivel mundial:

Tabla 7. Epidemiología del vitíligo.

PARÁMETROS	VALORES
Prevalencia	
Mundial	0,06-2,28%
Niños	0,45-2,1%
Sexo y etnia	
Hombres:mujeres	1:1
Etnia	Indiferente
Inicio	
Infancia e inicio temprano	70-80% <30 años
Vitíligo no segmentario	Cualquier edad
Vitíligo segmentario	Juventud

Adaptado de: Picardo et al. (2015)¹²⁷.

En 1955, Selenyi describió por primera vez la asociación entre PSO y VT (131). Posteriormente una revisión de la literatura (132) identificó 36 artículos publicados entre 1968 y 2010 de pacientes con ambas enfermedades simultáneas. El mismo estudio no observó un aumento de la prevalencia de PSO en individuos con VT ni viceversa, sugiriendo que la coexistencia de las enfermedades podría deberse al azar.

Contrarrestando los datos previos, un estudio de casos y controles (n= 250 pacientes con PSO, n= 250 pacientes con VT, n= 500 controles) estableció que la prevalencia de PSO en pacientes con VT (6%) era significativamente mayor a la frecuencia de VT en pacientes psoriásicos (2%) (133). Una revisión sistemática y metaanálisis muestra datos similares, de modo que los pacientes con PSO tenían una probabilidad incrementada en 2,29 veces de padecer VT, mientras que aquellos con VT tenían una probabilidad 3,43 veces mayor de ser diagnosticados con PSO (134).

Un estudio reciente (cohorte retrospectivo; n= 20851 pacientes con VT; n= 102475 controles) estima la incidencia de PSO en 7,9 y 4,7 casos por cada 10000 personas/año en pacientes con VT y controles, respectivamente. Por un lado, en comparación con los controles, los pacientes con VT presentaban un riesgo 1,7 veces mayor de desarrollar PSO (HR 1,71; IC 95% 1,35-2,17; P <0,001). Por otro lado, padecer VT a posteriori no se asoció significativamente con antecedentes de PSO (OR 1,19; IC 95% 1,01-1,40; P =0,051). Sin embargo, sí se observó que la PSO predice la aparición de VT solo entre individuos más jóvenes (<32,4 años; OR 1,89; IC 95% 1,32-2,69; P <0,001) (135).

6.3.2 Inmunopatogenia y genética de la asociación Psoriasis - Vitíligo

A pesar de los estudios publicados y la progresiva investigación sobre esta asociación, aún no se ha logrado comprender completamente el mecanismo patogénico subyacente del VT asociado a la PSO. No obstante, varias hipótesis han sido formuladas:

- PSO y VT son enfermedades inflamatorias inmunomediadas por linfocitos T que comparten vías inmunes celulares con sus respectivas moléculas asociadas: Th1 (IL-2, IFN- γ , TNF- α), Th17 (IL-17, IL-21, IL-22) y Th22 (IL-22). Concretamente niveles elevados de Th17 y TNF- α han sido hallados en la piel perilesional de pacientes con VT. No obstante, en comparación con la PSO, en el VT existe una disminución de las células T reguladoras (136).
- Han sido descritos casos de aparición simultánea de PSO y VT en pacientes con trastornos hepáticos tratados con IFN- α , un mediador de la patogénesis de ambas enfermedades a través de las vías Th1 y Th17 (134,137).
- Ambas enfermedades presentan un *SNP* (rs.9468925) en HLA-C/HLA-B, demostrando que PSO y VT comparten un locus genético en el MHC (*Major Histocompatibility Complex*) (138). También tienen variaciones alélicas en común en los genes AIS1 y PSOR7 (139).
- En algunos pacientes, una lesión cutánea vitiliginosa puede inducir la aparición de lesiones psoriásicas y viceversa, lo que se conoce como reacción isomórfica (140).
- La existencia de otros trastornos autoinmunes también puede precipitar el desarrollo de estas enfermedades (*ver siguiente apartado*).

6.3.3 Características de la asociación Psoriasis - Vitíligo

La Tabla 8 muestra un resumen de los resultados mencionados en el apartado previo, así como las características más relevantes de la asociación analizada (Figuras 8 y 9).

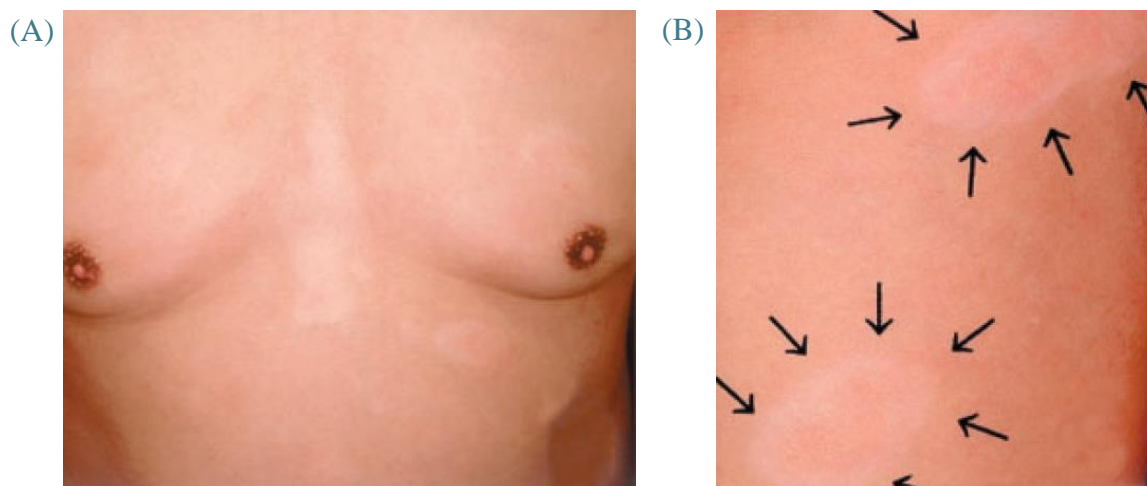


Figura 8. (A,B) Psoriasis sobre máculas de VT (flechas). Tomada de Ujiie et al. (2006)¹⁴¹.

Tabla 8. Características de la asociación psoriasis – vitíligo.

	PSO	VT
Inmunopatogenia	Mediados por Th1, Th17, Th22 y sus citoquinas.	
Genética	SNP (rs.9468925) en el MHC y variantes genéticas (AIS1, PSOR7).	
Predisposición genética	Los pacientes con VT presentan una mayor frecuencia de antecedentes familiares de PSO en comparación con los controles sanos (9,2% vs. 4%, respectivamente). También existe una mayor prevalencia de historia familiar de VT en pacientes con PSO en comparación con la población sana (9,6% vs. 8%) (133).	
Inicio temporal	En un estudio retrospectivo (26 años; n= 21 pacientes con PSO y VT) el VT precedió a la PSO en 13 pacientes (62%), apareció después en 6 pacientes (28,5%) y 2 (9,5%) tuvieron PSO y VT de forma simultánea (142).	
Formas clínicas más frecuentes	<u>Placas</u> (85,7%), palmoplantar (9,5%), guttata (4,8%) (142).	<u>No segmentario</u> (57,9%), focal (33,3%), segmentario (4,3%), acrofacial (3,5%), universal (1%) (142).

<p>Distribución de las lesiones</p>	<p>Según el mismo estudio (142), un 52,4% presentaba lesiones parcialmente superpuestas, un 38,1% lesiones de VT y PSO en diferentes áreas y en un 9,5% las lesiones psoriásicas estaban confinadas a áreas afectadas por VT.</p> <p>Otros datos (143) sugieren que el VT y PSO se distribuyen separadamente en el 47,3% de los casos, mientras que un 34,2% aparecen como lesiones superpuestas.</p>
<p>Comorbilidades</p>	<p>Existe un mayor riesgo de que las personas con VT desarrollen otras enfermedades inmunomediadas, y este riesgo también se aplica a los pacientes con PSO y VT coexistentes. Artritis, enfermedad tiroidea, alopecia areata, DM2, penfigoide ampolloso, esclerosis múltiple (144), liquen plano (145), enfermedad de Crohn (146), anemia hemolítica autoinmune y LES (147) son algunas patologías relacionadas.</p> <p>Un estudio de casos y controles (n = 463 pacientes con VT no segmentario) revela que la inflamación y prurito de las máculas de VT y la historia familiar de ECV son los elementos más significativos para predecir la aparición conjunta de ambas enfermedades (148).</p> <p>Otros hallazgos indican que existe correlación entre la presencia de PSO en pacientes con VT y determinados factores como la edad avanzada, etnia judía, obesidad, historia familiar de PSO, ECV, DM2, hiperlipidemia, fármacos que puedan inducir PSO, tabaquismo e hipertensión, así como una mayor mortalidad por todas las causas (148).</p>

DM2, Diabetes Mellitus tipo 2. ECV, Enfermedad cardiovascular. MHC, Major Histocompatibility Complex. PSO, Psoriasis. SNP, Single Nucleotide Polymorphism. VT, Vitíligo.

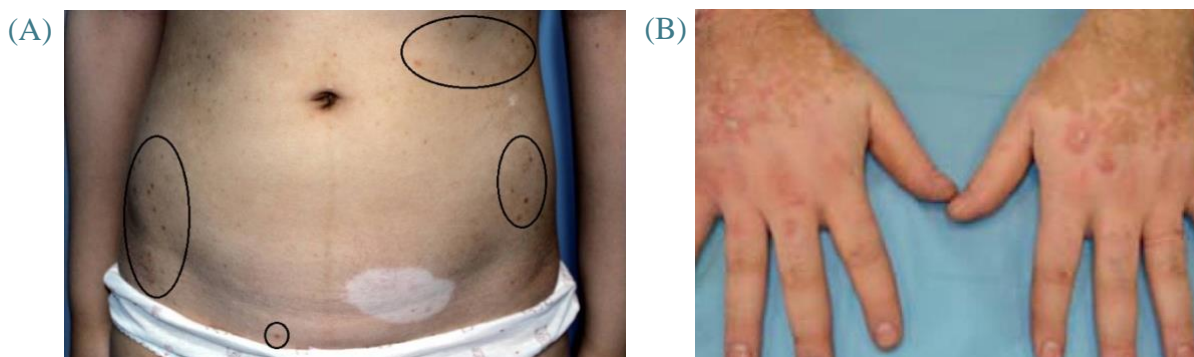


Figura 9. (A) VT y psoriasis guttata (círculos). (B) VT y psoriasis en dorso de manos. Tomadas de Lee et al. (2017)¹⁴⁶ y Santos et al. (2014)¹⁴⁹.

6.3.4 Terapia sistémica de la asociación Vitíligo - Psoriasis

En la actualidad existe una comprensión limitada sobre los mecanismos etiopatogénicos involucrados en la aparición simultánea de PSO y VT, lo que dificulta establecer pautas terapéuticas debido a la falta de experiencia clínica y protocolos bien definidos.

Aunque existen recomendaciones basadas en la evidencia científica para tratar el VT (150), la coexistencia de PSO y VT puede suponer un desafío, ya que implica utilizar terapias efectivas para ambas enfermedades y evitar aquellas que puedan empeorar una de las dos afecciones.

A continuación, se detallan los principales tratamientos sistémicos recomendados para PSO y VT no segmentario, reflejados en la Tabla 9.

Tabla 9. Terapias sistémicas recomendadas en psoriasis, vitíligo o en la asociación de ambas enfermedades.

	PSO	VT	PSO-VTns	Comentarios
Fototerapia	+	+	+/-	Terapia de 1ª elección en VTns. Preferente UVBbe frente a PUVA.
Corticoesteroides	+	+	+/-	Terapia de 2ª elección en VTns activo rápidamente progresivo o fracaso de fototerapia. Valorar combinación de minipulsos orales y UVBbe. Contraindicados en PSO.
Apremilast	+	+	+/-	Terapia de 3ª elección en VTns activo rápidamente progresivo o fracaso de fototerapia.
Ciclosporina	+	+/-	+/-	Terapia de 4ª elección en VTns activo rápidamente progresivo o fracaso de fototerapia.
Azatioprina	*	+/-	**/+	Terapia de 4ª elección en VTns activo rápidamente progresivo o fracaso de fototerapia.
Metotrexato	+	+/-	+/-	Mayor eficacia en combinación con corticoides.
Ciclofosfamida	?	+/-	?	
Micofenolato de Mofetilo	+/-	+/-	+/-	
Acitretina	+	+/-	+/-	
Fumaratos	+	?	?	
Tacrolimus	+	?	?	
Anti TNF-α	+	+/--	+/--	Etanercept puede ser eficaz en concomitancia.
Anti IL-12/23p40	+	+/-	+/-	
Anti IL-23p19	+	?	?	
Anti IL-17	+	+/--	+/--	

Rituximab	+/--	+/-	?	Terapia de 4ª elección en VTns activo rápidamente progresivo o fracaso de fototerapia.
Anti-JAK	+/-	+/-	+/-	

PSO, Psoriasis. PUVA, Psolareno y radiación ultravioleta-A. UVBbe, Radiación ultravioleta-B de banda estrecha. VTns, Vitíligo no segmentario. +: eficacia confirmada. +/-: puede ser eficaz. *: ineficaz pero no contraindicado. **/+ : puede ser eficaz solo en una de las dos enfermedades. ?: eficacia desconocida. +/--: eficacia escasa.

6.3.4.1 Terapias sistémicas clásicas y Apremilast

La eficacia de la **fototerapia** es ampliamente reconocida en PSO y constituye la primera línea de tratamiento en VTns generalizado (afectación >15-20% de la superficie corporal) o inestable (151). Algunas publicaciones comparan la eficacia entre las distintas modalidades de fototerapia:

- En una revisión sistemática y metaanálisis, Bae *et al.* (152) dedujeron que la radiación UVB de banda estrecha (UVBbe) en monoterapia es de elección frente a PUVA, al observarse mayores tasas de repigmentación y menos efectos secundarios con la primera. Además, para una mejor efectividad del tratamiento es necesario prolongar su duración, con un período mínimo de 6 meses con el fin de evaluar la respuesta a la fototerapia.
- Otros estudios han evaluado el efecto sinérgico de la combinación de fototerapias con tratamientos tópicos y también sistémicos, tales como corticoides e inmunosupresores tópicos (153), corticoides sistémicos (154), azatioprina (155) y, recientemente, anti-JAK (156) y apremilast (157). La combinación de luz láser e inmunosupresores tópicos también ha mostrado ser más eficaz que la monoterapia con luz láser (158). Sin embargo, las terapias combinadas estuvieron relacionadas con una mayor incidencia de efectos adversos.

Si bien los **corticoesteroides** sistémicos son una opción eficaz para tratar el VTns y la PSO, su uso en el tratamiento de ésta última puede ser complicado debido a los inconvenientes mencionados en asociaciones previas.

- Publicaciones anteriores (154,159,160) sugieren que el uso de estos fármacos por un período de tiempo no superior a 6 meses podría ser una opción efectiva en el abordaje del VTns activo rápidamente progresivo o que no responde a fototerapia. La *terapia oral con minipulsos* (Tabla 10) es el método de elección para reducir los efectos secundarios asociados al uso prolongado de dosis elevadas de corticoesteroides, y consiste en la administración cíclica de dosis menores de estos fármacos en forma de pulsos. Sin embargo, a diferencia del vitíligo activo, los minipulsos orales no han mostrado ser efectivos en la repigmentación del vitíligo estable (151).
- Una revisión sistemática reciente (161) afirma no encontrar una diferencia significativa en la estabilización de la enfermedad entre el grupo de tratamiento con minipulsos orales de corticoesteroides y los demás grupos de tratamiento comparativos (azatioprina, MTX, minociclina y fototerapia). Sin embargo, el grupo

de pacientes con mejores resultados fue el que recibió terapia con UVBbe y minipulsos de corticoesteroides.

Tabla 10. Estudios en los que se ha utilizado la terapia oral con minipulsos de corticoesteroides para controlar la actividad de la enfermedad en el vitíligo.

PARÁMETROS	VALORES
<i>Tovar-Garza et al.</i> ¹⁵⁴ Número de pacientes Terapia Dosis oral Estabilización Repigmentación ^a	25 Dexametasona oral + UVBbe + clobetasol tópico 4 mg (2 días consecutivos/semana) 92% pacientes (12-24 semanas de tratamiento) Moderada: 60% en cara y cuello, 57% en tronco y 48% en extremidades
<i>Pasricha et al.</i> ¹⁵⁹ Número de pacientes Terapia Dosis oral Estabilización Repigmentación ^a	40 Betametasona o dexametasona 5 mg (2 días consecutivos/semana) 89% pacientes (4-12 semanas de tratamiento) 80% pacientes (8-16 semanas). Tras >2 años de tratamiento: 52,5% leve, 25% moderada, 7,5% buena, 15% excelente
<i>Radakovic-Fijan et al.</i> ¹⁶⁰ Número de pacientes Terapia Dosis oral Estabilización Repigmentación ^a	29 Dexametasona 10 mg (2 días consecutivos/semana) 88% pacientes (18,2 ± 5,2 semanas de tratamiento) 27,5% pacientes (18,2 ± 5,2 semanas): 37,5% leve, 37,5% moderada, 25% buena

UVBbe, Radiación ultravioleta-B de banda estrecha.

^aRepigmentación leve ($\leq 25\%$), moderada (26-50%), buena (51-75%) y excelente ($> 76\%$).

En la actualidad ha sido registrado un caso de mejoría del VT en un paciente tratado con **apremilast** por su PSO concomitante (162). Un estudio piloto aleatorizado (157) también ha mostrado una mayor eficacia al combinar apremilast con radiación UVBbe en los fenotipos IV a VI que en monoterapia. En contraposición, un tercer estudio no encontró un beneficio adicional en la combinación de ambas terapias (163).

La eficacia de la **ciclosporina** en el tratamiento de la PSO es ampliamente reconocida y, aparentemente, también en vitíligo. En un estudio abierto (n= 18 pacientes con VT progresivo), el 61% de los tratados con ciclosporina (3 mg/Kg/día durante 12 semanas) lograron la estabilización de la enfermedad y un 81% la repigmentación de las lesiones (164). En un ensayo aleatorizado y controlado (165), el tratamiento con ciclosporina mostró una estabilización más rápida del vitíligo activo que los minipulsos orales de dexametasona (84% y 88%, respectivamente).

Aunque la **azatioprina** no es ampliamente efectiva en el tratamiento de la PSO, su uso no está contraindicado. En un estudio randomizado (155), un grupo de 60 pacientes con VT fueron tratados con azatioprina (0,6-0,75 mg/Kg) y PUVA y otro grupo únicamente con PUVA,

observándose una mayor repigmentación de las lesiones en el primero (58,4% vs. 24,8%, respectivamente). Un estudio adicional (166) observó una menor eficacia de la azatioprina en comparación con los minipulsos de corticoesteroides en el momento de detener la progresión del VT e inducir la repigmentación.

El **metotrexato** es un fármaco indicado en la terapia de la PSO pero existe escasa investigación sobre su eficacia en el tratamiento del VT progresivo. Mientras que en algunas publicaciones (167) (n= 20 pacientes con VT inestable; 15 mg/semana MTX por 6 meses) han mostrado resultados satisfactorios en el tratamiento del VT inestable (repigmentación y estabilización en el 70% y 90% de los pacientes, respectivamente), en otros (168) (n= 6 pacientes con VT inestable; 25 mg/semana MTX por 6 meses) no se observó mejoría clínica. En un tercer estudio (169) (n= 42 pacientes con VT), 14 pacientes fueron tratados con MTX (15 mg/semana por 3 meses), 14 con minipulsos orales de dexametasona (5 mg/día en 2 días consecutivos/semana por 3 meses) y 14 con ambas terapias durante el mismo tiempo. Los resultados mostraron que la combinación de minipulsos de corticoesteroides y MTX disminuía la propagación del VT y aumentaba la repigmentación de las lesiones, con una mejor tolerabilidad y menores efectos adversos que cada una de ellas por separado.

Otros inmunosupresores como la **ciclofosfamida** siguen presentando una eficacia desconocida en el tratamiento de la PSO. La evidencia de su uso en VT queda limitada a una serie de casos aislados (n= 33 pacientes con VT) en los que se administró una dosis de 50 mg dos veces al día durante 3 meses. De ellos, el 87,8% (29/33) mostró una notable mejoría en la repigmentación de las lesiones (170).

Al contrario que la ciclofosfamida, el **micofenolato de mofetilo** presenta una eficacia incierta en PSO pero es posible que tenga efectividad. Aunque la evidencia es escasa, un estudio prospectivo aleatorizado (171) analizó su efecto (2 x 1g/día por 3 meses) en pacientes con VT (n= 50), en comparación con minipulsos de dexametasona (2,5 mg, 2 días consecutivos durante 3 meses). El grupo de pacientes tratados con minipulsos logró una remisión de la enfermedad en un 80%, frente al 72% de los tratados con MM.

Además de la eficacia comprobada en PSO, la **acitretina** cuenta con un estudio reciente (172) en el que se demuestra que la combinación de la misma con UVBbe puede ser eficaz en el abordaje del VT, con una repigmentación significativamente más rápida y mejoría de los niveles de cadherina-E (proteína mediadora de la adhesión entre melanocitos y queratinocitos).

Actualmente no existe evidencia sobre la influencia de los **fumaratos** en vitíligo, al contrario que en la PSO, de efectividad conocida.

Tampoco han sido encontradas publicaciones que respalden el uso sistémico de **tacrolimus** en VT, quedando limitado a uso tópico y en combinación con otras terapias como corticoesteroides y fototerapia (173). Sin embargo, sí existen publicaciones que sostienen que el tacrolimus oral es una alternativa eficaz y segura en casos graves de PSO (174).

6.3.4.2 Terapias biológicas

La aparición de VT es un efecto secundario poco frecuente de la terapia biológica, con una incidencia de 1 caso por cada 5437 pacientes (175). Han sido registrados casos aislados de VT

inducido por fármacos biológicos, aunque estos mismos fármacos también han demostrado mejorar ambas condiciones.

En una revisión sistemática (176) de 21 estudios, 140 pacientes desarrollaron VT mientras recibían un agente biológico, de los cuales 118 pacientes (84,3%) experimentaron VT de *novo* y 22 (15,7%) una exacerbación del VT preexistente. Los fármacos anti TNF- α fueron el agente biológico más involucrado (82,6%), seguidos por anti-CD52 (7%), anti IL-12/23 (4,7%), anti IL-17 (2,3%), anti-CD20 (2,3%), anti IL-6 (1,2%) y anti CTLA-4 (1,2%). La indicación de terapia biológica más frecuente fue espondilitis anquilosante (29,1%), psoriasis (22,1%), Crohn (14%) y artritis reumatoide (12,8%). Además, en un 84,6% se vieron afectadas las extremidades, tronco y cara.

Un estudio retrospectivo multicéntrico (175) registró la aparición de dos grupos de pacientes tras recibir terapia biológica: uno de 18 pacientes con VT de *novo* y otro de 18 pacientes con VT preexistente. En el grupo con VT de *novo* el tiempo promedio entre el inicio del agente biológico y la aparición de VT fue de $13,9 \pm 16,5$ meses, un 66,6% (12/18) continuaron tomando el fármaco biológico, observándose empeoramiento en el 11,8% (2/18) de los casos y mejoría y estabilización con repigmentación de la piel en un 83,3% (15/18). En el grupo con VT preexistente el tiempo medio transcurrido entre la administración del biológico y la manifestación del VT fue de $13,8 \pm 22,9$ meses y de ellos el 43,7% (7/18) empeoró, el 50% (8/18) se estabilizó y el 6,2% (1/18) mostró repigmentación parcial de la piel.

6.3.4.2.1 Fármacos anti-TNF α

La eficacia de estos fármacos ha sido comprobada previamente en el tratamiento de PSO. Además, se ha propuesto que estos agentes podrían ser de utilidad en VT, pues TNF- α induce la destrucción de melanocitos e inhibe la diferenciación de los mismos (177). También existe una estrecha relación entre esta citoquina y la despigmentación característica del VT, ya que sus niveles son más elevados en las zonas afectadas y están correlacionados con la severidad de la enfermedad (178).

Un estudio de cohortes (n= 11442 pacientes) (178) estableció que la incidencia de VT en pacientes tratados con anti TNF- α era mayor en comparación con los no expuestos (5,9/10000 vs. 2,5/10000, respectivamente). También observó un mayor riesgo de VT en pacientes menores de 40 años tratados con etanercept, seguido de infliximab y adalimumab. Además, los sujetos diagnosticados de espondilitis anquilosante a tratamiento con estos fármacos presentaron un riesgo significativamente mayor de padecer VT, en comparación con los diagnosticados de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Otros datos sugieren que adalimumab es el anti TNF- α implicado con mayor frecuencia, seguido de infliximab, etanercept y certolizumab (175,176). Algunas publicaciones descartan el empleo de estos agentes por su baja eficacia en la repigmentación de las lesiones vitiliginosas, y por su riesgo de inducir VT de *novo* o empeorar el ya preexistente (177,179,180). No obstante, en un estudio distinto se registró una mejoría en un paciente con PSO y VT tratado con etanercept después de 24 semanas (181).

6.3.4.2.2 Fármacos anti IL-12/23p40 y anti IL-23p19

Prácticamente no existe información sobre la eficacia de ustekinumab en VT. La única publicación con buena respuesta al fármaco ha sido en un paciente con PSO, VT y AA concomitantes (182). Otros estudios han reportado un total de 19 casos de VT de *novo* y 1 caso de progresión de VT preexistente tras el uso de ustekinumab (175,183,184).

Actualmente tampoco existen datos que expliquen el efecto de los anti IL-23p19 en VT, excepto por un caso aislado de VT con repigmentación acrofacial tras usar tildrakizumab subcutáneo (185).

6.3.4.2.3 Fármacos anti IL-17

Diversos estudios han reportado altas concentraciones de IL-17 en pacientes con VT, sugiriendo la posibilidad de que esta citoquina sea un objetivo terapéutico prometedor.

Un ensayo clínico (n= 8 pacientes con VT no segmentario preexistente) observó que el 87,5% de los pacientes mostraba un empeoramiento de la enfermedad con nula repigmentación tras el uso de secukinumab (186). Otro estudio ha registrado un caso de VT de *novo* tras ser tratado con el mismo fármaco (175).

Sin embargo, en un caso reciente aislado de PSO secukinumab fue eficaz en el tratamiento y resolución del VT inducido por adalimumab. Tras interrumpir adalimumab y comenzar con secukinumab, la clínica psoriásica mejoró significativamente y la repigmentación gradual de las lesiones vitiliginosas fue visible al año (187).

En la actualidad solo han sido recopilados dos casos de inicio de VT tras comenzar terapia con ixekizumab (188,189).

6.3.4.2.4 Rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une a la proteína CD20 presente en los linfocitos B, contribuyendo a su eliminación del organismo. Los estudios analizados muestran una eficacia escasa o nula en PSO, pudiendo incluso agravarla. No obstante, aún se desconoce cómo la eliminación de células B, siendo una enfermedad mediada por linfocitos T, puede afectar a la PSO (190–192).

Con respecto al VT solamente ha sido descrito un caso de progresión de la enfermedad tras iniciar tratamiento con el fármaco (175). En una serie de casos, 5 pacientes con VT diseminado y activo fueron tratados con dos infusiones intravenosas de 500 mg de rituximab con una diferencia de 2 semanas entre cada una. Tras 6 meses de seguimiento, el 60% de los pacientes mostraron una mejoría clínica significativa, el 20% experimentó una mejoría leve y el 20% restante no presentó cambios en su condición (193).

6.3.4.3 Fármacos anti-JAK

Los fármacos inhibidores de JAK son considerados en la actualidad como una diana en el tratamiento del VT y su eficacia está siendo investigada en ensayos clínicos.

Algunos autores sugieren que tofacitinib puede ser efectivo en el abordaje del VT, al haberse observado una significativa repigmentación de las lesiones con el mismo (194). Otra publicación sugiere que tofacitinib combinado con fototerapia (UVBbe) puede ser una opción eficaz en pacientes con AA, PSO y VT concomitantes (195).

Un informe reporta una mejoría clínica y una rápida repigmentación de las lesiones vitiliginosas con ruxolitinib oral en un paciente con VT y AA coexistentes (196), aprobado por la FDA recientemente en su forma tópica para el tratamiento del VTns (197).

Por último, un ensayo clínico randomizado en fase 2b (n= 364 pacientes con VTns activo) concluyó que ritlecitinib vía oral fue efectivo y bien tolerado tras 48 semanas de estudio (198).

7. DISCUSIÓN

7.1 PSORIASIS Y DERMATITIS ATÓPICA

7.1.1 Prevalencia e inmunopatogenia de la asociación

La asociación entre PSO y DA es la mejor documentada de todas las analizadas en el estudio, probablemente debido a que es la que con mayor frecuencia se presenta en un mismo individuo, ya sea de forma simultánea o consecutiva. Además, la PSO parece preceder a la DA en la mayoría de los casos.

Ambas son consideradas enfermedades inflamatorias cutáneas inmunomediadas por células T, con una polarización de la PSO hacia la vía Th1 y Th17 y de la DA hacia la vía Th2, aunque pueden presentar activación de otras vías como Th22. En poblaciones asiáticas y pediátricas la DA también puede depender de la vía Th17.

7.1.2 Terapia sistémica de la asociación

7.1.2.1 Terapias biológicas y anti-JAK

Identificar la coexistencia de ambas enfermedades puede ayudar a orientar la elección de una u otra terapia sistémica. Por ello, es importante considerar el efecto de los fármacos biológicos sobre las distintas vías inmunes de los pacientes que padecen PSO y DA, aunque muchas veces dichos efectos no responden a un fármaco biológico en concreto, sino que pueden ser intrínsecos a la inmunopatogenia propia de las enfermedades. En los casos estudiados deducimos que la terapia biológica puede producir un efecto neutro de una enfermedad sobre la otra, pero también un efecto beneficioso o perjudicial.

Los fármacos anti TNF- α son los agentes biológicos que más efectos adversos cutáneos producen, principalmente infliximab y, en menor medida, adalimumab, etanercept, certolizumab o golimumab. Son eficaces en PSO y pueden ser útiles en el tratamiento de DA.

El desarrollo de erupciones eccematosas es una condición aparentemente emergente en pacientes a tratamiento con fármacos anti IL-17. Los datos existentes, aunque limitados, sugieren ser eficaces en PSO pero no parecen tener ningún efecto en el tratamiento de la DA, sin contraindicaciones conocidas para su uso en ésta última.

Los fármacos anti IL-12/23p40 y anti IL-23p19 han mostrado ser eficaces en PSO y de cierta utilidad en DA, aunque las evidencias son limitadas y quizás no sean las mejores opciones de tratamiento en comparación con otras alternativas disponibles.

La eficacia de dupilumab es bien conocida en el tratamiento de DA y no existen publicaciones que avalen su eficacia en PSO, aunque tampoco existen contraindicaciones conocidas para su uso. Es necesaria una mayor investigación que justifique los mecanismos inmunopatológicos del desarrollo de PSO durante el tratamiento con dupilumab en pacientes con DA.

Los fármacos anti IL-13 son eficaces en DA, sobre todo cuando se asocian a corticoesteroides tópicos. No existe evidencia de su eficacia en PSO ni tampoco de PSO inducida o agravada durante el tratamiento de la DA.

Los inhibidores de JAK han mostrado eficacia en DA y ser potencialmente eficaces en PSO. Al igual que en el caso anterior tampoco existe evidencia de PSO inducida o agravada durante el tratamiento de la DA, lo que hace de estos fármacos una alternativa terapéutica prometedora. No obstante, son necesarios más estudios que valoren su posible seguridad y efectividad en ambas condiciones.

7.1.2.2 Terapias sistémicas clásicas y Apremilast

No existe un consenso o protocolo terapéutico que concuerde en un tratamiento óptimo cuando DA y PSO coexisten, pero se ha observado que la fototerapia, el MTX y la ciclosporina son efectivos en ambas condiciones, por lo que son consideradas como las opciones terapéuticas más adecuadas.

Aunque los corticoesteroides sistémicos han demostrado ser eficaces en el manejo de la PSO y DA por separado, no está recomendado su uso cuando ambas se presentan de forma simultánea, debido al riesgo de agravar ambas patologías y precipitar la aparición de eritrodermia y PSO pustulosa.

A pesar de ser eficaz en DA, la azatioprina carece de utilidad en PSO y no debe combinarse con MTX ni anti TNF- α , evitando así incrementar el riesgo de linfoma T hepatoesplénico. Acitretina es eficaz en PSO y podría ser útil en el eccema crónico de manos, pero está desaconsejada en pacientes con PSO y DA por producir xerosis cutánea. Apremilast es útil en el tratamiento de la PSO y puede tener un efecto neutro o beneficioso en la DA.

En líneas generales, se requiere de una mayor investigación para comprender las bases moleculares y genéticas de las reacciones psoriasiformes y eczematosas, con la finalidad de identificar los factores predisponentes y estrategias que permitan una correcta prevención de estos efectos adversos a través de la individualización del paciente.

7.1.2.3 Dermatitis Psoriasiforme inducida por biológicos

La dermatitis psoriasiforme constituye un reto terapéutico para el médico pues el diagnóstico puede ser desafiante y es con frecuencia difícil de tratar debido a la pobre respuesta a terapias convencionales, por lo que estos pacientes pueden llegar a requerir tratamientos específicos. En casos leves se puede agregar un agente tópico al tratamiento biológico existente. Por el contrario, si esta actividad no es efectiva puede ser necesario cambiar a otro agente biológico y añadir un tratamiento sistémico adicional.

7.2 PSORIASIS Y LUPUS ERITEMATOSO

7.2.1 Prevalencia, inmunopatogenia y características de la asociación

La frecuencia de asociación de PSO y LE es menor que la de PSO-DA o PSO-VT, pero sigue siendo la más común de las conectivopatías. La relación entre las dos condiciones aparece escasamente descrita en la literatura y, a pesar de ser una asociación inusual, suele plantear un desafío diagnóstico y terapéutico, requiriendo en ocasiones un manejo multidisciplinar.

Ambas condiciones presentan una sobrerregulación de la vía Th17 y comparten disfunciones genéticas. Además, el sexo femenino es el afectado con mayor frecuencia, salvo en concomitancia producida por drogas, donde no existe predominio de sexo.

La PSO en placas y el LES son las formas clínicas más frecuentes de PSO y LE en un mismo individuo. La PSO recién diagnosticada en pacientes con LE no parece implicar un curso más grave del mismo y ambas condiciones muestran ser más fotosensibles que por separado, produciéndose la mayoría de la fotosensibilidad en PSO a expensas del LE. En lo referente a los parámetros de laboratorio, se ha observado que éstos están más frecuentemente alterados en la asociación PSO-LE en comparación con la PSO aislada, aunque estas alteraciones son menos comunes en la asociación PSO-LE que en LE aislado.

Los pacientes con PSO y LE presentan un riesgo elevado de padecer otros trastornos autoinmunes y el diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades puede llegar a ser un reto ya que el espectro clínico entre una y otra puede solaparse. Por ello, es primordial un diagnóstico basado en una minuciosa historia clínica y anamnesis, biopsia cutánea con inmunofluorescencia directa, parámetros de laboratorio y fototest en caso de indicación.

7.2.2 Terapia sistémica de la asociación

7.2.2.1 Terapias sistémicas clásicas y Apremilast

MTX constituye la mejor opción terapéutica y es el fármaco de primera elección salvo contraindicaciones. La ciclosporina también es una buena alternativa, eficaz en ambas enfermedades, pero indicada en casos más graves (nefritis lúpicas, coagulopatías).

Acitretina ha demostrado ser eficaz en PSO y potencialmente útil cuando se asocia a LE cutáneo y discoide. Azatioprina y MM son altamente eficaces en LE pero no tanto en PSO, aunque tampoco están contraindicados en la misma. Sin embargo, la combinación de inmunosupresores en ambas patologías puede aumentar el riesgo de toxicidad.

Los fumaratos, útiles en PSO, pueden ser eficaces en el tratamiento del LE pero se necesitan más ensayos que respalden su eficacia y seguridad. Su uso a largo plazo o en combinación con otros inmunosupresores puede aumentar el riesgo de LMP.

La fototerapia y los antipalúdicos deben evitarse cuando PSO y LE están presentes en un mismo sujeto. Aunque los corticoesteroides sistémicos han mostrado ser una opción eficaz en PSO y LES, su uso no está recomendado por el efecto ya conocido que producen en PSO.

Por último, apremilast puede ser una opción terapéutica válida en esta asociación pero son necesarios más estudios que valoren su posible utilidad en ciertos subtipos de LE.

7.2.2.2 Terapias biológicas y anti-JAK

A pesar de la creciente evidencia de que los anti TNF- α podrían ser un objetivo terapéutico eficaz y de que el LE inducido por estos fármacos es un efecto adverso infrecuente, esta opción farmacológica sigue siendo controvertida en pacientes con LE y deberían ser administrados con precaución. Infliximab sigue siendo, dentro de este grupo, el agente involucrado con mayor frecuencia en la seroconversión a ANAs y el desarrollo o exacerbación del LE.

Ustekinumab y secukinumab son consideradas dos alternativas terapéuticas potencialmente eficaces y seguras en el tratamiento de la asociación PSO-LE. En concreto, secukinumab es una opción viable en pacientes con nefritis lúpica asociada. También se requieren investigaciones adicionales que verifiquen si, en general, otros fármacos anti IL-17 e IL-23 puede tener un impacto negativo en el LES.

Alefacept es aparentemente eficaz en PSO y quizás en LE, pero sigue siendo necesario aclarar su función en el tratamiento de la superposición PSO-LE.

Aunque existen resultados favorables sobre el uso terapéutico de algunos anti-JAK en PSO y LE, todavía se necesita más evidencia que respalde su perfil de seguridad y eficacia en estos escenarios.

Por lo general, los datos examinados y la experiencia clínica de los expertos afirman que MTX, acitretina, ciclosporina, ustekinumab y secukinumab son las opciones más aconsejables.

7.3 PSORIASIS Y VITÍLIGO

7.3.1 Prevalencia, inmunopatogenia y características de la asociación

La prevalencia de asociación entre PSO y VT varía según los estudios, y algunos indican que es más frecuente de lo que se creía con anterioridad. En la actualidad, se ha determinado que padecer VT incrementa considerablemente la probabilidad de desarrollar PSO, a diferencia de la asociación inversa, donde el riesgo es mayor en individuos jóvenes.

A pesar de las diversas investigaciones, tampoco existe una comprensión total del mecanismo patogénico subyacente que explique la relación concomitante entre VT y PSO, aunque sí presentan similitudes inmunológicas y genéticas afines. Ambas son enfermedades inmunomediadas por células T con vías Th1, Th17 y Th22 en común. IL-17 y TNF- α están incrementados en las lesiones psoriásicas y en la piel perilesional del VT pero, a diferencia de la PSO, en VT existe una disminución de las células T reguladoras. Otros mecanismos como la autoinmunidad y la reacción isomórfica también han sido propuestos como posibles vínculos patogénicos a ambos trastornos.

La prevalencia de antecedentes familiares de PSO y VT es mayor en pacientes que padecen estas enfermedades que en la población no afectada. En la mayoría de los casos el VT precede

a la PSO y, en menor medida, la PSO aparece antes que el VT. Con menor frecuencia ambas enfermedades se presentan simultáneamente.

La PSO en placas y el VT no segmentario son las formas clínicas más frecuentes cuando un mismo individuo padece la asociación. No obstante, no existe un claro patrón de distribución y en la mayoría de los casos las lesiones psoriásicas y vitiliginosas aparecen de forma aislada o superpuestas.

Los pacientes que presentan PSO y VT pueden tener una probabilidad incrementada de desarrollar otras enfermedades inmunomediadas, aunque la frecuencia de asociación con las mismas es objeto de controversia.

Estos mismos pacientes presentan una edad más avanzada en comparación con aquellos que solo padecen VT, así como una mayor prevalencia de tabaquismo y enfermedades metabólicas y CV, lo que aumenta su riesgo de mortalidad por todas las causas. Además, la inflamación y el prurito de las máculas del VT, así como la historia familiar de ECV son los factores de mayor valor predictivo sobre el riesgo de desarrollar las dos enfermedades. Por ello, es imprescindible identificar a individuos con ambas afecciones de manera más temprana con el fin de realizar un enfoque clínico y seguimiento adecuados.

7.3.2 Terapia sistémica de la asociación

7.3.2.1 Terapias sistémicas clásicas y Apremilast

El escaso conocimiento sobre los mecanismos etiopatogénicos de la coexistencia PSO-VT complica el definir pautas terapéuticas adecuadas. Por lo tanto, es primordial seleccionar tratamientos eficaces para ambas enfermedades y prevenir aquellos que puedan agravar alguna de las dos condiciones.

El efecto beneficioso de la fototerapia en PSO y VT es bien conocido y constituye la terapia de 1ª elección en VTns generalizado o inestable. Preferentemente utilizaremos UVBbe frente a PUVA y mejor en combinación con otros tratamientos tópicos o sistémicos que en monoterapia.

Los minipulsos de corticoesteroides sistémicos han demostrado ser eficaces en ambas enfermedades, aunque no recomendados en PSO por los efectos adversos que producen. Se pueden utilizar como 2ª línea terapéutica en VTns activo rápidamente progresivo o que no responde a fototerapia, aunque con resultados poco satisfactorios en la repigmentación del VT estable. La combinación de UVBbe con minipulsos orales de corticoesteroides puede ser una opción de tratamiento prometedora.

Apremilast también es considerada una opción eficaz en el tratamiento de PSO, y en VTns como 3ª línea terapéutica, aunque las evidencias son contradictorias cuando se combina con UVBbe. Por ello, son necesarios ensayos clínicos que evalúen la eficacia de este fármaco en VT y en asociación con PSO.

La ciclosporina, útil en PSO, puede ser eficaz como terapia clásica sistémica de 4ª línea en VTns activo que progresa rápidamente o ante fracaso de la fototerapia. Además, parece mostrar

una estabilización más rápida del VT activo en comparación con los minipulsos orales con dexametasona.

La azatioprina es de escasa utilidad en PSO, aunque su uso no está totalmente contraindicado. En el caso del VT, puede ser beneficiosa en combinación con PUVA para potenciar los efectos repigmentarios, lo que hace que sea considerada como terapia de 4ª elección en el mismo.

El MTX es un fármaco que ha sido utilizado con éxito en pacientes con PSO y puede ser una buena opción terapéutica en el tratamiento del VTns rápidamente progresivo e inestable cuando la fototerapia es ineficaz o está contraindicada. Además, su asociación a minipulsos de corticoesteroides ha mostrado una mayor estabilización y repigmentación del VT, con menores efectos adversos que el uso de ambas terapias por separado.

En la actualidad no disponemos de información suficiente que avale la utilidad de la ciclofosfamida en el tratamiento de la PSO, sin embargo, puede ser una opción eficaz en VT. Por el contrario, aunque el MM también presenta una eficacia incierta en PSO es posible que sea de utilidad tanto en PSO como en VT.

La acitretina es eficaz en PSO y potencialmente útil en VT cuando se combina con UVBbe.

Los fumaratos y el tacrolimus, útiles en PSO, presentan una eficacia no conocida en VT.

7.3.2.2 Terapias biológicas y anti-JAK

El desarrollo de VT durante el uso de terapia biológica es poco común y limitado a casos aislados. Entre los fármacos biológicos, los anti TNF- α son los que con mayor frecuencia asocian este efecto adverso. En general, el mantenimiento de la terapia biológica tras la aparición de VT de *novo* conduce a la estabilización y repigmentación en la mayoría de los casos, pero en pacientes con VT preexistente puede empeorar la condición. Por lo tanto, se debe considerar mantener el agente biológico en casos de VT de *novo* y valorar la continuidad o interrupción en VT preexistente, sopesando los beneficios de su uso en PSO en relación con la posible despigmentación de la piel y su impacto en la calidad de vida.

Habitualmente, el riesgo de padecer VT es mayor en pacientes tratados con fármacos anti TNF- α que en los no expuestos, siendo adalimumab uno de los más implicados. Aunque estos agentes son útiles en el tratamiento de la PSO, presentan una eficacia limitada en el VT, y pueden inducirlo o incluso agravar el preexistente.

Los fármacos anti IL-12/23p40 han demostrado ser efectivos en PSO y pueden tener efectos beneficiosos en VT, aunque pocas publicaciones respaldan esta afirmación. Del mismo modo, su administración puede incrementar el riesgo de inducir VT de *novo* o empeorar los casos ya existentes.

Los fármacos anti IL-23p19 presentan eficacia confirmada en PSO pero escasa experiencia clínica sobre su efecto en VT, quedando limitada a un caso de repigmentación acrofacial con tildrakizumab subcutáneo.

Los agentes anti IL-17, útiles en PSO y con escasa eficacia en VT, pueden aumentar el riesgo de inducir un VT de *novo* o agravar el preexistente.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal cuya eficacia ha mostrado ser limitada en el tratamiento de PSO y potencialmente útil en VT, aunque con escasas publicaciones.

Por último, los agentes anti-JAK muestran potencial de ser eficaces en ambas patologías, pudiendo llegar a constituir un enfoque terapéutico innovador. No obstante, es necesaria una mayor investigación que respalde su seguridad y eficacia en las dos enfermedades.

8. CONCLUSIONES

Basándonos en la revisión bibliográfica realizada, podemos establecer las siguientes conclusiones:

1. La PSO está considerada en la actualidad como una enfermedad con repercusión multisistémica y padecerla aumenta el riesgo de desarrollar otras comorbilidades.
2. Han sido identificadas siete posibles asociaciones entre PSO y otras dermatosis: dermatitis atópica, lupus eritematoso, vitíligo, dermatomiositis, sarcoidosis, esclerodermia y alopecia areata. La evidencia disponible otorga una mayor relevancia a las tres primeras.
3. La ausencia de guías clínicas o protocolos terapéuticos supone un desafío, ya que no existe una estrategia clara que permita abordar el tratamiento sistémico más adecuado de las asociaciones mencionadas.
4. La coexistencia de PSO y DA es la más prevalente entre las analizadas. Tener DA aumenta el riesgo de sufrir PSO, al presentar ambas características inflamatorias e inmunitarias en común.
5. Fototerapia, metotrexato y ciclosporina son consideradas como las opciones terapéuticas óptimas en PSO-DA.
6. Si bien la coexistencia de PSO y LE es infrecuente en comparación con las demás asociaciones, sigue siendo la más común de las conectivopatías. A pesar de ser inusual plantea desafíos terapéuticos sustanciales debido a la superposición de características clínicas.
7. Metotrexato es el tratamiento de elección en PSO-LE, mientras que la ciclosporina es una alternativa eficaz, aunque indicada especialmente en casos más graves. Acitretina, ustekinumab y secukinumab pueden también ayudar a controlar ambas condiciones.
8. La coexistencia entre PSO y VT es poco común pero bien conocida. Padecer VT incrementa el riesgo de tener PSO, y los individuos con esta asociación presentan mayores tasas de tabaquismo y ECV, lo que a su vez eleva el riesgo de mortalidad.
9. La fototerapia UVBbe es la terapia de elección en PSO-VT, particularmente en casos severos. Los minipulsos de corticoesteroides sistémicos son efectivos, aunque no recomendados en PSO por los efectos adversos que producen. Apremilast podría ser una opción efectiva en ambas enfermedades.
10. Los estudios disponibles sobre cada asociación son limitados. Se necesita una mayor investigación que explore la patogenia subyacente y la elección de la terapia sistémica más conveniente a cada caso.
11. Este TFG permite establecer para estas asociaciones protocolos de tratamiento basados en la evidencia, al tiempo que sugiere posibles vías para futuras líneas de investigación.

9. REFERENCIAS

1. Gisondi P, Del Giglio M, Girolomoni G. Treatment Approaches to Moderate to Severe Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2427.
2. López-Estebanz JL, de la Cueva-Dobao P, de la Torre Fraga C, Galán Gutiérrez M, González Guerra E, Mollet Sánchez J, et al. Management of Moderate to Severe Psoriasis in Routine Clinical Practice in Spanish Hospitals. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2018;109(7):631-42.
3. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2014;105(5):504-9.
4. Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandía A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2001;15(1):20-3.
5. Di Cesare A, Ricceri F, Rosi E, Fastame MT, Prignano F. Therapy of PsO in Special Subsets of Patients. *Biomedicines.* 2022;10(11):2879.
6. Marek-Jozefowicz L, Czajkowski R, Borkowska A, Nedoszytko B, Żmijewski MA, Cubala WJ, et al. The Brain-Skin Axis in Psoriasis-Psychological, Psychiatric, Hormonal, and Dermatological Aspects. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):669.
7. Singh R, Koppu S, Perche PO, Feldman SR. The Cytokine Mediated Molecular Pathophysiology of Psoriasis and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):12793.
8. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227-55.
9. Lønnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. Heritability of psoriasis in a large twin sample. *Br J Dermatol.* 2013;169(2):412-6.
10. Owczarek W. The role of HLA-Cw6 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Reumatología.* 2022;60(5):303-5.
11. Jesús-Gil CD, Nicolás LS de S, Ruiz-Romeu E, Ferran M, Soria-Martinez L, Chiriac A, et al. Specific IgA and CLA+ T-Cell IL-17 Response to *Streptococcus pyogenes* in Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2020;140(7):1364-70.
12. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis Auckl NZ.* 2017;7:87-94.
13. Wu S, Han J, Li WQ, Qureshi AA. Hypertension, Anti-Hypertensive Medication Use, and Risk of Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2014;150(9):957-63.
14. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. Lithium, antipsychotics, and risk of psoriasis. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(2):134-40.
15. Ullah A, Zeb H, Khakwani Z, Murphy FT. Hydroxychloroquine induced inverse psoriasis. *BMJ Case Rep.* 2019;12(2):e224619.
16. Ladizinski B, Lee KC, Wilmer E, Alavi A, Mistry N, Sibbald RG. A review of the clinical variants and the management of psoriasis. *Adv Skin Wound Care.* 2013;26(6):271-86.
17. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1475.
18. Ayala-Fontánez N, Soler DC, McCormick TS. Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. *Psoriasis Auckl NZ.* 2016;6:7-32.
19. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(1):1-10.
20. Kimmel GW, Lebwohl M. Psoriasis: Overview and Diagnosis. *Evid-Based Psoriasis.* 2018;1-16.
21. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. Abordaje integral de la comorbilidad del paciente con psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2012;103:1-64.
22. Puig-Sanz L. La psoriasis, ¿una enfermedad sistémica? *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2007;98(6):396-402.
23. Pagnanelli G, Cavani A, Canzona F, Mazzanti C. Mild therapeutic response of alopecia areata during treatment of psoriasis with secukinumab. *Eur J Dermatol.* 2020;30(5):602-603.
24. Schepis C, Siragusa M, Happle R. Psoriasis and alopecia areata in a Down syndrome patient: a Renbök phenomenon. *Eur J Dermatol.* 2017;27(3):300-301.

25. Han JH, Bang CH, Han K, Ryu JY, Lee JY, Park YM, et al. The Risk of Psoriasis in Patients With Allergic Diseases: A Nationwide Population-based Cohort Study. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13(4):638-45.
26. Kirsten N, Mohr N, Maul JT, Augustin M. Incidence of atopic conditions in people with psoriasis: a population-based analysis. *Eur J Dermatol EJD.* 2021;31(1):60-4.
27. Barry K, Zancanaro P, Casseres R, Abdat R, Dumont N, Rosmarin D. Concomitant atopic dermatitis and psoriasis - a retrospective review. *J Dermatol Treat.* 2021;32(7):716-20.
28. Cunliffe A, Gran S, Ali U, Grindlay D, Lax SJ, Williams HC, et al. Can atopic eczema and psoriasis coexist? A systematic review and meta-analysis. *Skin Health Dis.* 2021;1(2):e29.
29. Chen WY, Chen SC, Hsu SY, Lin YA, Shih CM, Huang CY, et al. Annoying Psoriasis and Atopic Dermatitis: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4898.
30. Chau T, Parsi KK, Ogawa T, Kiuru M, Konia T, Li CS, et al. Psoriasis or not? Review of 51 clinically confirmed cases reveals an expanded histopathologic spectrum of psoriasis. *J Cutan Pathol.* 2017;44(12):1018-26.
31. Tsai YC, Tsai TF. Overlapping Features of Psoriasis and Atopic Dermatitis: From Genetics to Immunopathogenesis to Phenotypes. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5518.
32. Carretero M, Guerrero-Aspizua S, Illera N, Galvez V, Navarro M, García-García F, et al. Differential Features between Chronic Skin Inflammatory Diseases Revealed in Skin-Humanized Psoriasis and Atopic Dermatitis Mouse Models. *J Invest Dermatol.* 2016;136(1):136-45.
33. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? *Curr Opin Immunol.* 2017;48:68-73.
34. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):1-11.
35. Siegfried EC, Hebert AA. Diagnosis of Atopic Dermatitis: Mimics, Overlaps, and Complications. *J Clin Med.* 2015;4(5):884-917.
36. Lobefaro F, Gualdi G, Di Nuzzo S, Amerio P. Atopic Dermatitis: Clinical Aspects and Unmet Needs. *Biomedicines.* 2022;10(11):2927.
37. Wick MR. Psoriasiform dermatitides: A brief review. *Semin Diagn Pathol.* 2017;34(3):220-5.
38. Wu M, Teymour S, Ashinoff R, Ghani H. Psoriasiform Dermatitis in a COVID-19 Patient. *Case Rep Dermatol Med.* 2022;2022:1820673.
39. Nograles KE, Zaba LC, Shemer A, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Kikuchi T, et al. IL-22 producing "T22" T-cells account for up-regulated IL-22 in atopic dermatitis (AD), despite reduced IL-17 producing Th17 T-cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6):1244-52.
40. Murphy MJ, Cohen JM, Vesely MD, Damsky W. Paradoxical eruptions to targeted therapies in dermatology: A systematic review and analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(5):1080-91.
41. Pasadyn SR, Knabel D, Fernandez AP, Warren CB. Cutaneous adverse effects of biologic medications. *Cleve Clin J Med.* 2020;87(5):288-99.
42. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2018;201(6):1605-13.
43. George LA, Gadani A, Cross RK, Jambaulikar G, Ghazi LJ. Psoriasiform Skin Lesions Are Caused by Anti-TNF Agents Used for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2015;60(11):3424-30.
44. Mazloom SE, Yan D, Hu JZ, Ya J, Husni ME, Warren CB, et al. TNF- α inhibitor-induced psoriasis: A decade of experience at the Cleveland Clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):1590-8.
45. Xie W, Xiao S, Huang H, Zhang Z. Incidence of and Risk Factors for Paradoxical Psoriasis or Psoriasiform Lesions in Inflammatory Bowel Disease Patients Receiving Anti-TNF Therapy: Systematic Review With Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2022;13:847160.
46. Cassano N, Loconsole F, Coviello C, Vena GA. Infliximab in recalcitrant severe atopic eczema associated with contact allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006;19(1):237-40.
47. Rullan P, Murase J. Two cases of chronic atopic dermatitis treated with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. *J Drugs Dermatol JDD.* 2009;8(9):873-6.
48. Dumont-Berset M, Laffitte E, Gerber C,

- Dudler J, Panizzon RG. Eczematous drug eruption after infliximab. *Br J Dermatol*. 2004;151(6):1272-3.
49. Garcovich S, De Simone C, Genovese G, Berti E, Cugno M, Marzano AV. Paradoxical Skin Reactions to Biologics in Patients With Rheumatologic Disorders. *Front Pharmacol*. 2019;10:282.
50. Nakamura M, Lee K, Singh R, Zhu TH, Farahnik B, Abrouk M, et al. Eczema as an adverse effect of anti-TNF α therapy in psoriasis and other Th1-mediated diseases: a review. *J Dermatol Treat*. 2017;28(3):237-41.
51. Pagan-Leon S, Werbel T, Montanez-Wiscovich M. Tumor Necrosis Factor Inhibitor-Induced Eczematous Eruption: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Cureus*. 2021;13(5):e15078.
52. Malisiewicz B, Murer C, Pachlopnik Schmid J, French LE, Schmid-Grendelmeier P, Navarini AA. Eosinophilia during psoriasis treatment with TNF antagonists. *Dermatol Basel Switz*. 2011;223(4):311-5.
53. Karamanakos A, Vergou T, Panopoulos S, Tektonidou MG, Stratigos AJ, Sfikakis PP. Psoriasis as an adverse reaction to biologic agents beyond anti-TNF- α therapy. *Eur J Dermatol EJD*. 2021;31(3):307-17.
54. Napolitano M, Megna M, Fabbrocini G, Nisticò SP, Balato N, Dastoli S, et al. Eczematous eruption during anti-interleukin 17 treatment of psoriasis: an emerging condition. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):604-6.
55. Danset M, Hacard F, Jaulent C, Nosbaum A, Berard F, Nicolas JF, et al. Brodalumab-associated generalized eczematous eruption in a difficult-to-treat psoriasis patient: management without brodalumab withdrawal. *Eur J Dermatol EJD*. 2020;30(6):741-3.
56. Megna M, Genco L, Noto M, Patruno C, Fabbrocini G, Napolitano M. Eczematous eruption after brodalumab successfully treated with guselkumab and dupilumab. *Dermatol Ther*. 2022;35(11):e15839.
57. Ungar B, Pavel AB, Li R, Kimmel G, Nia J, Hashim P, et al. Phase 2 randomized, double-blind study of IL-17 targeting with secukinumab in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):394-7.
58. Miyagawa F. Pathogenesis of Paradoxical Reactions Associated with Targeted Biologic Agents for Inflammatory Skin Diseases. *Biomedicines*. 2022;10(7):1485.
59. Ishiujji Y, Umezawa Y, Asahina A, Fukuta H, Aizawa N, Yanaba K, et al. Exacerbation of atopic dermatitis symptoms by ustekinumab in psoriatic patients with elevated serum immunoglobulin E levels: Report of two cases. *J Dermatol*. 2018;45(6):732-4.
60. Husein-ElAhmed H, Steinhoff M. Effectiveness of ustekinumab in patients with atopic dermatitis: analysis of real-world evidence. *J Dermatol Treat*. 2022;33(4):1838-43.
61. Fernández-Antón Martínez MC, Alfageme Roldán F, Ciudad Blanco C, Suárez Fernández R. Ustekinumab en el tratamiento de la dermatitis atópica severa. Nuestra experiencia en 4 pacientes. Informe preliminar. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2014;105(3):312-3.
62. Pan Y, Xu L, Qiao J, Fang H. A systematic review of ustekinumab in the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatol Treat*. 2018;29(6):539-41.
63. Ezzedine K, Visseaux L, Cadiot G, Brixii H, Bernard P, Reguiat Z. Ustekinumab for skin reactions associated with anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with inflammatory bowel diseases: A single-center retrospective study. *J Dermatol*. 2019;46(4):322-7.
64. Wu J, Smogorzewski J. Ustekinumab for the treatment of paradoxical skin reactions and cutaneous manifestations of inflammatory bowel diseases. *Dermatol Ther*. 2021;34(3):e14883.
65. Reyn B, Gils A, Hillary T. Eczematous eruption after guselkumab treatment for psoriasis. *JAAD Case Rep*. 2019;5(11):973-5.
66. Truong A, Le S, Kiuru M, Maverakis E. Nummular Dermatitis on Guselkumab for Palmoplantar Psoriasis. *Dermatol Ther*. 2019;32(4):e12954.
67. Kromer C, Schön MP, Mössner R. Eczematous eruption in patients with psoriasis during risankizumab treatment. *Eur J Dermatol EJD*. 2020;30(5):599-601.
68. Bernardini N, Skroza N, Rossi G, Mambrin A, Tolino E, Marraffa F, et al. Long term efficacy, safety, and tolerability of tildrakizumab in epileptic patient with psoriasis and eczema. *Dermatol Rep*. 2022;14(4):9447.
69. Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, Galus R, Nakahara T, et al. Dupilumab Provides Acceptable Safety and

- Sustained Efficacy for up to 4 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(3):393-408.
70. Zhu GA, Chen JK, Chiou A, Ko J, Honari G. Assessment of the Development of New Regional Dermatoses in Patients Treated for Atopic Dermatitis With Dupilumab. *JAMA Dermatol.* 2019;155(7):850-2.
 71. Napolitano M, Ferrillo M, Patruno C, Scalvenzi M, D'Andrea M, Fabbrocini G. Efficacy and Safety of Dupilumab in Clinical Practice: One Year of Experience on 165 Adult Patients from a Tertiary Referral Centre. *Dermatol Ther.* 2021;11(2):355-61.
 72. Brumfiel CM, Patel MH, Zirwas MJ. Development of psoriasis during treatment with dupilumab: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(3):708-9.
 73. Freitas E, Guttman-Yassky E, Torres T. Tralokinumab for the Treatment of Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(5):625-38.
 74. Simpson EL, Gooderham M, Wollenberg A, Weidinger S, Armstrong A, Soung J, et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescents and Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2023;159(2):182-91.
 75. Sideris N, Vakirlis E, Tsentemeidou A, Kourouklidou A, Ioannides D, Sotiriou E. Under Development JAK Inhibitors for Dermatologic Diseases. *Mediterr J Rheumatol.* 2020;31(Suppl 1):137-44.
 76. Melo A, Carrascosa JM, Torres T. Baricitinib for the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatol Treat.* 2022;33(5):2404-13.
 77. Gargiulo L, Ibba L, Pavia G, Avagliano J, Cortese A, Costanzo A, et al. Upadacitinib for the Treatment of Concomitant Psoriasis and Atopic Dermatitis: a Case Series. *J Dermatol Treat.* 2023;1-5.
 78. Napolitano M, Fornaro L, Potestio L, Fabbrocini G, Patruno C. Abrocitinib in atopic dermatitis: review of the current literature and clinical trials. *Drugs Today Barc Spain* 1998. 2022;58(8):373-87.
 79. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, Thyssen JP, Spuls PI, Irvine AD, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):768-75.
 80. Gregoire ARF, DeRuyter BK, Stratman EJ. Psoriasis Flares Following Systemic Glucocorticoid Exposure in Patients With a History of Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2021;157(2):1-4.
 81. Hughes R, Collins P, Rogers S. Further experience of using azathioprine in the treatment of severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(6):710-1.
 82. Parakkal D, Sifuentes H, Semer R, Ehrenpreis ED. Hepatosplenic T-cell lymphoma in patients receiving TNF- α inhibitor therapy: expanding the groups at risk. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(12):1150-6.
 83. Dubin C, Del Duca E, Guttman-Yassky E. Drugs for the Treatment of Chronic Hand Eczema: Successes and Key Challenges. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:1319-32.
 84. Afra TP, Razmi TM, Dogra S. Apremilast in Psoriasis and Beyond: Big Hopes on a Small Molecule. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10(1):1-12.
 85. Samrao A, Berry TM, Goreski R, Simpson EL. A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol.* 2012;148(8):890-7.
 86. Abrouk M, Farahnik B, Zhu TH, Nakamura M, Singh R, Lee K, et al. Apremilast treatment of atopic dermatitis and other chronic eczematous dermatoses. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):177-80.
 87. Saporito RC, Cohen DJ. Apremilast Use for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Pediatric Patients. *Case Rep Dermatol.* 2016;8(2):179-84.
 88. Tsai YC, Tsai TF. Switching biologics in psoriasis - practical guidance and evidence to support. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(5):493-503.
 89. Cuesta-Montero L, Belinchón I. Conectivopatías y psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2011;102(7):487-97.
 90. Zalla MJ, Muller SA. The coexistence of psoriasis with lupus erythematosus and other photosensitive disorders. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1996;195:1-15.
 91. Ojemolon PE, Unadike CE, Uwumiro F. Psoriasis Is Associated With an Increased Risk of Hospitalization for Systemic Lupus Erythematosus: Analysis of the National

- Inpatient Sample Database. *Cureus*. 2020;12(11):e11771.
92. Dybowska-Gołota I, Owczarczyk-Saczonek A, Krajewska-Włodarczyk M, Żuber Z. Psoriasis and systemic lupus erythematosus in children – literature review based on case report. *Reumatologia*. 2020;58(1):48-55.
 93. Murdaca G, Colombo BM, Puppo F. The role of Th17 lymphocytes in the autoimmune and chronic inflammatory diseases. *Intern Emerg Med*. 2011;6(6):487-95.
 94. Li Y, Cheng H, Zuo X bo, Sheng Y jun, Zhou F sheng, Tang X fa, et al. Association analyses identifying two common susceptibility loci shared by psoriasis and systemic lupus erythematosus in the Chinese Han population. *J Med Genet*. 2013;50(12):812-8.
 95. García-Arpa M, Flores-Terry MA, Ramos-Rodríguez C, Franco-Muñoz M, González-Ruiz L, Ramírez-Huaranga MA. Cutaneous lupus erythematosus, morphea profunda and psoriasis: A case report. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;16(2 Pt 2):180-182.
 96. Tselios K, Yap KSY, Pakchotanon R, Polachek A, Su J, Urowitz MB, et al. Psoriasis in systemic lupus erythematosus: a single-center experience. *Clin Rheumatol*. 2017;36(4):879-84.
 97. Korkus D, Gazitt T, Cohen AD, Feldhamer I, Lavi I, Haddad A, et al. Increased Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus Comorbidity in Patients With Psoriatic Arthritis: A Population-based Case-control Study. *J Rheumatol*. 2021;48(2):207-13.
 98. Kulick KB, Mogavero H, Provost TT, Reichlin M. Serologic studies in patients with lupus erythematosus and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1983;8(5):631-4.
 99. Gunawan H, Awalia A, Soeroso J. The Coexistence of Systemic Lupus Erythematosus and Psoriasis: Is It Possible? *Acta Medica Indones*. 2018;50(2):144-50.
 100. Ruzicka T, Meurer M, Bieber T. Efficiency of acitretin in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1988;124(6):897-902.
 101. Laosakul K, Chiewchanvit S, Chuamanochan M, Tovanabuttra N. Acitretin treatment in antimalarial-refractory/intolerant discoid lupus erythematosus: A prospective, open-label, uncontrolled study. *Lupus*. 2022;31(5):575-81.
 102. Quartuccio L, Sacco S, Franzolini N, Perin A, Ferraccioli G, De Vita S. Efficacy of cyclosporin-A in the long-term management of thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(2):76-9.
 103. Kamijo Y, Hashimoto K, Takahashi K, Ehara T, Shigematsu H, Higuchi M. Treatment with cyclosporine A improves SLE disease activity of Japanese patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol*. 2011;76(2):136-43.
 104. Verma KK, Kumar P, Bhari N, Gupta S, Kalaivani M. Azathioprine weekly pulse versus methotrexate for the treatment of chronic plaque psoriasis: A randomized controlled trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021;87(4):509-14.
 105. Akhyani M, Chams-Davatchi C, Hemami MR, Fateh S. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the treatment of chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2010;24(12):1447-51.
 106. Beissert S, Pauser S, Sticherling M, Frieling U, Loske KD, Frosch PJ, et al. A comparison of mycophenolate mofetil with ciclosporine for the treatment of chronic plaque-type psoriasis. *Dermatol Basel Switz*. 2009;219(2):126-32.
 107. Tsianakas A, Herzog S, Landmann A, Patsinakidis N, Ortiz AMP, Bonsmann G, et al. Successful treatment of discoid lupus erythematosus with fumaric acid esters. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):e15-7.
 108. Ermis U, Weis J, Schulz JB. PML in a Patient Treated with Fumaric Acid. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1657-8.
 109. Karaalioglu B, Yıldırım F, Mutlu MY, Akkuzu G, Özgür DS, Bes C. A case of palmoplantar pustular psoriasis induced by hydroxychloroquine in a patient with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2022;25(10):1200-2.
 110. Wang WM, Wang KY, Wang T, Jin HZ, Fang K. Hydroxychloroquine-Induced Psoriasis-form Erythroderma in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(15):1887-8.
 111. Sorbara S, Cozzani E, Rebora A, Parodi A. Hydroxychloroquine in psoriasis: is it really harmful? *Acta Derm Venereol*. 2006;86(5):450-1.
 112. De Souza A, Strober BE, Merola JF, Oliver S, Franks AG. Apremilast for discoid lupus erythematosus: results of a phase 2, open-label,

- single-arm, pilot study. *J Drugs Dermatol* JDD. 2012;11(10):1224-6.
113. Takase K, Horton SC, Ganesha A, Das S, McHugh A, Emery P, et al. What is the utility of routine ANA testing in predicting development of biological DMARD-induced lupus and vasculitis in patients with rheumatoid arthritis? Data from a single-centre cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1695-9.
 114. Williams VL, Cohen PR. TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. *Int J Dermatol*. 2011;50(5):619-25.
 115. Solhjoo M, Goyal A, Chauhan K. Drug-Induced Lupus Erythematosus. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing (2022). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441889/>.
 116. De Souza A, Ali-Shaw T, Strober BE, Franks AG. Successful treatment of subacute lupus erythematosus with ustekinumab. *Arch Dermatol*. 2011;147(8):896-8.
 117. Chyuan IT, Tsai TH, Chang TH, Wu CS. Ustekinumab treatment in a patient with psoriasis and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(6):650-1.
 118. Al Khalili A, Scott L, Dutz JP. New-onset autoantibody-mediated nephritis during ustekinumab therapy for psoriasis in patients with and without prior systemic lupus erythematosus. *JAAD Case Rep*. 2019;5(8):682-5.
 119. Barber C, Song EJ. New-onset systemic lupus erythematosus in a patient receiving risankizumab for psoriasis. *JAAD Case Rep*. 2022;25:104-6.
 120. Costa R, Antunes P, Salvador P, Oliveira P, Marinho A. Secukinumab on Refractory Lupus Nephritis. *Cureus*. 2019;13(8):e17198.
 121. Wehrmann C, Sondermann W, Körber A. Secukinumab-induzierter subakut-kutaner Lupus erythematosus. *Hautarzt*. 2018;69(1):64-6.
 122. Hsieh CY, Tsai TF. Aggravation of discoid lupus erythematosus in a patient with psoriasis and psoriatic arthritis during treatment of secukinumab: A case report and review of literature. *Lupus*. 2022;31(7):891-4.
 123. Gamo R, López-Estebanz JL. Terapia biológica y psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2006;97(1):1-17.
 124. Berthelot C, Nash J, Duvic M. Coexistent Psoriasis and Lupus Erythematosus Treated with Alefacept. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8(1):47-50.
 125. Fetter T, Smith P, Guel T, Braegelmann C, Bieber T, Wenzel J. Selective Janus Kinase 1 Inhibition Is a Promising Therapeutic Approach for Lupus Erythematosus Skin Lesions. *Front Immunol*. 2020;11:344.
 126. Richter P, Cardoneanu A, Burlui AM, Macovei LA, Bratoiu I, Buliga-Finis ON, et al. Why Do We Need JAK Inhibitors in Systemic Lupus Erythematosus? *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11788.
 127. Picardo M, Dell'Anna ML, Ezzedine K, Hamzavi I, Harris JE, Parsad D, et al. Vitiligo. *Nat Rev Dis Primer*. 2015;1:15011.
 128. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE, Vitiligo Working Group. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):1-13.
 129. Al-Refu K. Vitiligo in children: a clinical-epidemiologic study in Jordan. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(1):114-5.
 130. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CCE, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25(3):E1-13.
 131. Selenyi A. [Vitiligo and psoriasis on the same side with syringomyelia]. *Borgyogyaszati Es Venerol Szle*. 1955;9(3):94-6.
 132. Sawchuk M, Spano F, Loo WJ, Guenther L. The coexistence of psoriasis and vitiligo: a review. *J Cutan Med Surg*. 2012;16(5):300-5.
 133. Sharquie KE, Salman HA, Yaseen AK. Psoriasis and vitiligo are close relatives. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:341-5.
 134. Yen H, Chi CC. Association Between Psoriasis and Vitiligo: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(1):31-40.
 135. Kridin K, Lyakhovitsky K, Onn E, Lyakhovitsky A, Ludwig R, Weinstein O, et al. Investigating the epidemiological relationship between vitiligo and psoriasis: a population-based study. *Arch Dermatol Res*.

- 2023;315(3):395-400.
136. Das D, Akhtar S, Kurra S, Gupta S, Sharma A. Emerging role of immune cell network in autoimmune skin disorders: An update on pemphigus, vitiligo and psoriasis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019;45:35-44.
137. Seçkin D, Durusoy C, Sahin S. Concomitant vitiligo and psoriasis in a patient treated with interferon alfa-2a for chronic hepatitis B infection. *Pediatr Dermatol.* 2004;21(5):577-9.
138. Zhu KJ, Lv YM, Yin XY, Wang ZX, Sun LD, He SM, et al. Psoriasis regression analysis of MHC loci identifies shared genetic variants with vitiligo. *PloS One.* 2011;6(11):e23089.
139. Fain PR, Gowan K, LaBerge GS, Alkhateeb A, Stetler GL, Talbert J, et al. A Genomewide Screen for Generalized Vitiligo: Confirmation of AIS1 on Chromosome 1p31 and Evidence for Additional Susceptibility Loci. *Am J Hum Genet.* 2003;72(6):1560-4.
140. Papadavid E, Yu RC, Munn S, Chu AC. Strict anatomical coexistence of vitiligo and psoriasis vulgaris--a Koebner phenomenon? *Clin Exp Dermatol.* 1996;21(2):138-40.
141. Ujiie H, Sawamura D, Shimizu H. Development of lichen planus and psoriasis on lesions of vitiligo vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(3):375-7.
142. Percivalle S, Piccinno R, Caccialanza M. Concurrence of vitiligo and psoriasis: a simple coincidence? *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(1):90-1.
143. Sandhu K, Kaur I, Kumar B. Psoriasis and vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(1):149-50.
144. Koransky JS, Roenigk HH. Vitiligo and psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1982;7(2):183-9.
145. Vajaitu C, Voiculescu VM, Draghici C, Solomon I, Lupu M. Coexistence of Psoriasis, Vitiligo and Oral Lichen Planus – a New Variant of Multiple Autoimmune Syndrome? *Mædica.* 2018;13(4):336-9.
146. Lee SH, Kim YS, Kim HJ, Park YL. Psoriasis, Vitiligo and Crohn's Disease Co-Existing in a Single Patient: A Variant Type of Multiple Autoimmune Syndrome? *Ann Dermatol.* 2017;29(6):782-5.
147. Masood S, Sajid S, Jafferani A, Tabassum S, Ansar S. Multiple Autoimmune Syndromes Associated with Psoriasis: A Rare Clinical Presentation. *Oman Med J.* 2014;29(2):130-1.
148. Arunachalam M, Dragoni F, Colucci R, Berti S, Crocetti E, Galeone M, et al. Non-segmental vitiligo and psoriasis comorbidity - a case-control study in Italian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2014;28(4):433-7.
149. Santos G, Sousa L. Syndrome in question. Multiple autoimmune syndrome. *An Bras Dermatol.* 2014;89(2):361-2.
150. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Leonardi-Bee J, González U, Jiyad Z, et al. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2).
151. Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol.* 2013;168(1):5-19.
152. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Lee JH, et al. Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017;153(7):666.
153. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Lee H, Kim GM, Yim HW, et al. Treatment Outcomes of Topical Calcineurin Inhibitor Therapy for Patients With Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(8):929-38.
154. Tovar-Garza A, Hinojosa JA, Hynan LS, Pandya AG. Addition of oral minipulse dexamethasone to narrowband ultraviolet B phototherapy and topical steroids helps arrest disease activity in patients with vitiligo. *Br J Dermatol.* 2019;180(1):193-4.
155. Radmanesh M, Saedi K. The efficacy of combined PUVA and low-dose azathioprine for early and enhanced repigmentation in vitiligo patients. *J Dermatol Treat.* 2006;17(3):151-3.
156. Phan K, Phan S, Shumack S, Gupta M. Repigmentation in vitiligo using janus kinase (JAK) inhibitors with phototherapy: systematic review and Meta-analysis. *J Dermatol Treat.* 2022;33(1):173-7.
157. Kim HJ, Singer GK, Del Duca E, Abittan BJ, Chima MA, Kimmel G, et al. Combination of apremilast and narrowband ultraviolet B light in the treatment of generalized vitiligo in skin phototypes IV to VI: A randomized split-body pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(6):1657-60.

158. Bae JM, Hong BY, Lee JH, Lee JH, Kim GM. The efficacy of 308-nm excimer laser/light (EL) and topical agent combination therapy versus EL monotherapy for vitiligo: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):907-15.
159. Pasricha JS, Khaitan BK. Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease. *Int J Dermatol.* 1993;32(10):753-7.
160. Radakovic-Fijan S, Fürnsinn-Friedl AM, Hönigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(5):814-7.
161. Chavez-Alvarez S, Herz-Ruelas M, Raygoza-Cortez AK, Suro-Santos Y, Ocampo-Candiani J, Alvarez-Villalobos NA, et al. Oral mini-pulse therapy in vitiligo: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2021;60(7):868-76.
162. Plachouri KM, Kyriakou G, Chourdakis V, Georgiou S, Grafanaki K. One stone, two birds: Improvement of early-onset vitiligo under apremilast in a patient with plaque psoriasis. *Dermatol Ther.* 2019;32(5):e13064.
163. Khemis A, Fontas E, Moulin S, Montaudié H, Lacour JP, Passeron T. Apremilast in Combination with Narrowband UVB in the Treatment of Vitiligo: A 52-Week Monocentric Prospective Randomized Placebo-Controlled Study. *J Invest Dermatol.* 2020;140(8):1533-1537.e2.
164. Taneja A, Kumari A, Vyas K, Khare AK, Gupta LK, Mittal AK. Cyclosporine in treatment of progressive vitiligo: An open-label, single-arm interventional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019;85(5):528-31.
165. Mehta H, Kumar S, Parsad D, Bishnoi A, Vinay K, Kumaran MS. Oral cyclosporine is effective in stabilizing active vitiligo: Results of a randomized controlled trial. *Dermatol Ther.* 2021;34(5):e15033.
166. Patra S, Khaitan BK, Sharma VK, Khanna N. A randomized comparative study of the effect of betamethasone oral mini-pulse therapy versus oral azathioprine in progressive nonsegmental vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(3):728-9.
167. Nageswaramma S, Vani T, Indira N. Efficacy of methotrexate in Vitiligo. *J Dent Med Sci.* 2018;17:16-9.
168. Alghamdi K, Khurram H. Methotrexate for the treatment of generalized vitiligo. *Saudi Pharm J SPJ Off Publ Saudi Pharm Soc.* 2013;21(4):423-4.
169. ElGhareeb MI, Metwalli M, AbdelMoneim N. Combination of oral methotrexate and oral mini-pulse dexamethasone vs either agent alone in vitiligo treatment with follow up by dermoscope. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13586.
170. Gokhale BB. Cyclophosphamide and vitiligo. *Int J Dermatol.* 1979;18(1):92.
171. Bishnoi A, Vinay K, Kumaran MS, Parsad D. Oral mycophenolate mofetil as a stabilizing treatment for progressive non-segmental vitiligo: results from a prospective, randomized, investigator-blinded pilot study. *Arch Dermatol Res.* 2021;313(5):357-365.
172. Ramadan S, Zeid OA, Esmat S, Saleh NA, Assaf M, Hilal RF. Combination of acitretin and narrowband UV-B for the treatment of vitiligo: A new treatment modality with an impact on tissue E-cadherin expression. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(1):241-3.
173. Arora CJ, Rafiq M, Shumack S, Gupta M. The efficacy and safety of tacrolimus as mono- and adjunctive therapy for vitiligo: A systematic review of randomised clinical trials. *Australas J Dermatol.* 2020;61(1):e1-9.
174. Mittal A, Dogra S, Narang T, Sharma A. Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Tacrolimus in Adult Patients With Refractory Severe Plaque Psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2016;20(3):228-32.
175. Méry-Bossard L, Bagny K, Chaby G, Khemis A, Maccari F, Marotte H, et al. New-onset vitiligo and progression of pre-existing vitiligo during treatment with biological agents in chronic inflammatory diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2017;31(1):181-6.
176. Sachdeva M, Mufti A, Kashetsky N, Georgakopoulos JR, Naderi-Azad S, Salsberg J, et al. A systematic review of vitiligo onset and exacerbation in patients receiving biologic therapy. *JAAD Int.* 2020;2:37-9.
177. Alghamdi KM, Khurram H, Taieb A, Ezzedine K. Treatment of generalized vitiligo with anti-TNF- α Agents. *J Drugs Dermatol JDD.* 2012;11(4):534-9.
178. Bae JM, Kim M, Lee HH, Kim KJ, Shin H, Ju HJ, et al. Increased Risk of Vitiligo Following Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A 10-

- Year Population-Based Cohort Study. *J Invest Dermatol.* 2018;138(4):768-74.
179. Lu X, Gao Y, Ding Y. Vitiligo in a patient receiving infliximab for chronic plaque psoriasis. *Dermatol Ther.* 2019;32(3):e12917.
180. Tirado-Sánchez A, Bonifaz A. Simultaneous Bullous Pemphigoid and Vitiligo Associated with Adalimumab Therapy in a Patient with Psoriasis Vulgaris. *Indian Dermatol Online J.* 2020;11(2):229-31.
181. Campanati A, Giuliadori K, Ganzetti G, Liberati G, Offidani AM. A patient with psoriasis and vitiligo treated with etanercept. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11 Suppl 1:46-8.
182. Elkady A, Bonomo L, Amir Y, Vekaria AS, Guttman-Yassky E. Effective use of ustekinumab in a patient with concomitant psoriasis, vitiligo, and alopecia areata. *JAAD Case Rep.* 2017;3(6):477-9.
183. Anthony N, Bourneau-Martin D, Ghamrawi S, Lagarce L, Babin M, Briet M. Drug-induced vitiligo: a case/non-case study in Vigibase, the WHO pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020;34(6):736-42.
184. Gedikli OK, Kilic G. New-onset vitiligo as an unusual cutaneous reaction under ustekinumab therapy in patients with psoriatic arthritis. *Acta Reumatol Port.* 2020;45(4):301-3.
185. Jerjen R, Moodley A, Sinclair R. Repigmentation of acrofacial vitiligo with subcutaneous tildrakizumab. *Australas J Dermatol.* 2020;61(4):e446-8.
186. Speeckaert R, Mylle S, van Geel N. IL-17A is not a treatment target in progressive vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2019;32(6):842-7.
187. Palazzo G. Resolution of post-adalimumab vitiligo with secukinumab in a patient with psoriasis vulgaris. *Oxf Med Case Rep.* 2020;2020(1):omz134.
188. Marasca C, Fornaro L, Martora F, Picone V, Fabbrocini G, Megna M. Onset of vitiligo in a psoriasis patient on ixekizumab. *Dermatol Ther.* 2021;34(5):e15102.
189. Su HJ, Chan YP, Shen PC, Ku CL, Ng CY. Anti-IL-17A antibody-associated de novo vitiligo: Case report and review of literature. *Front Immunol.* 2023;13:1077681.
190. Jimenez-Boj E, Stamm TA, Sadlonova M, Rovensky J, Raffayová H, Leeb B, et al. Rituximab in psoriatic arthritis: an exploratory evaluation. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1868-71.
191. Guidelli GM, Fioravanti A, Rubegni P, Feci L. Induced psoriasis after rituximab therapy for rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2013;33(11):2927-30.
192. Alahmari HS, Alhowaish NY, Omair MA. Rituximab-Induced Psoriasis in a Patient with Granulomatosis with Polyangitis Treated with Adalimumab. *Case Rep Rheumatol.* 2019;2019:5450863.
193. Ruiz-Argüelles A, García-Carrasco M, Jimenez-Brito G, Sánchez-Sosa S, Pérez-Romano B, Garcés-Eisele J, et al. Treatment of vitiligo with a chimeric monoclonal antibody to CD20: a pilot study. *Clin Exp Immunol.* noviembre de 2013;174(2):229-36.
194. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol.* octubre de 2015;151(10):1110-2.
195. Tajalli M, Kabir S, Vance TM, Qureshi AA. Effective use of oral tofacitinib and phototherapy in a patient with concomitant alopecia areata, vitiligo, and plaque and inverse psoriasis. *Clin Case Rep.* 2020;8(5):819-22.
196. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, Jabbari A, Ulerio G, Clynes R, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):370-1.
197. Sheikh A, Rafique W, Owais R, Malik F, Ali E. FDA approves Ruxolitinib (Opzelura) for Vitiligo Therapy: A breakthrough in the field of dermatology. *Ann Med Surg.* 2022;81:104499.
198. Ezzedine K, Peeva E, Yamaguchi Y, Cox LA, Banerjee A, Han G, et al. Efficacy and safety of oral ritlecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: A randomized phase 2b clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(2):395-403.